

Cosmetic formulations contain new or known flavonoid compounds O-substituted by UV-absorber residues, useful as stable UV-filters, antioxidants and radical scavengers, e.g. for combating skin aging

Patent Number : WO200269926

International patents classification : A61K-007/00 A61K-007/48 A61K-031/7048 A23L-001/30 A61K-007/42 A61K-031/353 A61K-035/78 A61P-017/00 A61P-029/00 A61P-037/08 C07H-017/07

• Abstract :

WO200269926 A NOVELTY - New cosmetic formulations (A) contain one or more flavonoid compounds (I) containing mono- or oligoglycoside groups O-substituted by UV-absorber residues. Some compounds (I) are new.

DETAILED DESCRIPTION - New cosmetic formulations (A) contain one or more flavonoid compounds of formula (I).

Z1-Z4, Z6-Z10 = H, OH, MeCOO, 1-18C alkoxy, 1-18C hydroxyalkoxy, or mono- or oligoglycoside residue;

dotted line = optional bond;

Z5 = mono- or oligoglycoside residue, containing at least one O-bonded group Q;

Q = 2-phenyl-1H-benzimidazol-5-yl, 2-phenyl-1H-benzimidazol-5-ylsulfo nyl (optionally substituted by 1-3 sulfo groups in the benzo ring), 4-(X)-cinnamoyl, 4-(3-(4-t-butylphenyl)-1,3-dioxopropyl)-phenyl, 2-(4-(3-(4-(X)-phenyl)-1,3-dioxopropyl)-phenyl)-propyl, 4-(dimethylamino)-benzoyl, 3-(X1)-4-(X2)-5-(X3)-benzoyl, 3-(4-methylbenzylidene)-camphor-(5 or 6)-yl, 4-(camphor-3-ylidene-meth yl)-phenyl, 4-benzoyl-3-hydroxyphenyl, 2-hydroxyphenyl, 3-cyano-3,3-diphenyl-propionyl, quinoxalin-2-yl, quinoxalin-2-ylmethyl or a benzimidazole derivative residue of formula (i);

X, X1-X3 = OH, MeCOO, 1-8C alkoxy or monoglycoside residue;

n = 0-3;

k = 0-4; and

M = H, Na or K;

provided that one or more of the H atoms in the glycoside residues of Z1-Z10 may be replaced by acetyl; and one or more of the OH groups in Z1-Z10 may be sulfated or phosphorylated.

An INDEPENDENT CLAIM is also included for (I) as new compounds, provided that at least one of the OH groups in Z1-Z10 is sulfated or phosphorylated if Z5 is a mono- or oligoglycoside residue substituted by 4-(X)-cinnamoyl or 3-(X1)-4-(X2)-5-(X3)-benzoyl.

ACTIVITY - Dermatological; Antiinflammatory; Antiallergic; Antipruritic; Cytostatic.

MECHANISM OF ACTION - UV-filter; Antioxidant; Radical scavenger.

No biological data given.

USE - The use of (I) is claimed as UV-filters, radical scavengers and/or antioxidants, specifically as agents for combating skin aging, as antiallergic, antiinflammatory or antirritative agents or as stabilizers for UV-filters (specifically dibenzoylmethane or its derivatives); all of these uses are preferably utilized in (but not restricted to) cosmetic formulations. The claims also cover pharmaceutical preparations, foodstuffs or food supplements containing (I). The new compounds (I) may also be effective against some types of cancers.

ADVANTAGE - (I) Exhibit good absorption properties and stability in cosmetic formulations. (Dwg.0/0)

• Publication data :

Patent Family : WO200269926 A1 20020912 DW2002-79 A61K-007/48 Ger 89p * AP: 2002WO-EP01200 20020206 DSNW: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW DSRW: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZM ZW

EP1363594 A1 20031126 DW2003-80 A61K-007/48 Ger FD: Based on WO200269926 AP: 2002EP-0710842 20020206; 2002WO-EP01200 20020206 DSR: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI TR BR200207731 A 20040323 DW2004-22 A61K-007/48 FD: Based on WO200269926 AP: 2002BR-0007731 20020206; 2002WO-EP01200 20020206

US20040081675 A1 20040429 DW2004-29 A61K-031/7048 AP: 2002WO-EP01200 20020206; 2003US-0468708 20030821

AU2002229745 A1 20020919 DW2004-33 A61K-007/48 FD: Based on WO200269926 AP: 2002AU-0229745 20020206 JP2004521133 W 20040715 DW2004-46 A61K-007/00 133 FD: Based on WO200269926 AP: 2002JP-0569104 20020206; 2002WO-EP01200 20020206

Priority n° : 2001DE-1010105 20010302

Covered countries : 99

Publications count : 6

• Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (MERE) MERCK PATENT GMBH (BUCC/) BUCCHOLZ H (CARO/) CAROLA C (WIRT/) WIRTH C

Inventor(s) : BUCHHOLZ H; CAROLA C; WIRTH C; BUCCHOLZ H

• Accession codes :

Accession N° : 2002-732770 [79]

Sec. Acc. n° CPI : C2002-207347

• Derwent codes :

Manual code : CPI: B04-A07E B04-A10 B06-A01 B14-C03 B14-G02A B14-H01 B14-N17 B14-R01 B14-S08 D08-B09A1

• Update codes :

Basic update code :2002-79
Equiv. update code :2003-80; 2004-22; 2004-29; 2004-33; 2004-46

THIS PAGE BLANK (USPTO)

D08-B11 D09-E01 E06-A01
Derwent Classes : B02 D21 D22 E13
Compound Numbers : RA1LSI-T RA1LSI-
N RA1LSI-U RA8NJB-T RA8NJB-N
RA8NJB-U 0078-09601-T 0078-09601-N
0078-09601-U 0078-09602-T 0078-09602-
N 0078-09602-U RA1LSI-T RA1LSI-N
RA1LSI-U RA8NJB-T RA8NJB-N
RA8NJB-U 0078-09601-T 0078-09601-N
0078-09601-U 0078-09602-T 0078-09602-
N 0078-09602-U

Others :

Image Copyright

Thomson Derwent

Technology Abstract**TECHNOLOGY FOCUS****ORGANIC CHEMISTRY - Preferred**

Composition: (I) is Tiliroside (Ia) (preferred) or kaempferol 3-(6"-galloyl)-glucoside, (Ia) being used in the form of a plant extract (specifically containing (Ia) at 5-90 wt. % and obtained from Sida glaziovii), a purified plant extract or the pure compound recovered from the extract. (A) Contains (I) at 0.001-20 wt. %. (A) Optionally also contains one or more of: other UV-filters, specifically dibenzoylmethane or its derivatives; other antioxidants; other flavonoids or coumaranones, specifically 4,6,3',4'-tetrahydroxybenzyl-coumaranone-3; ectoine; and/or 2-hydroxy-5-methyl-laurophenone oxime.
Preferred Compounds: The new compounds (I) are especially derivatives of (Ia) in which one or more OH groups are sulfated.
Preparation: (I) Are prepared by conventional methods.

Keyword Index Terms

[1] 108952-1-0-0-CL; 108952-1-0-0-NEW;
108952-1-0-0-USE; 618130-1-0-0-CL; 618130-
1-0-0-NEW; 618130-1-0-0-USE; 0078-09601-
CL; 0078-09601-NEW; 0078-09601-USE;
0078-09602-CL; 0078-09602-NEW; 0078-
09602-USE

UP4

2002-12

UE4

2003-12; 2004-04; 2004-05; 2004-07

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/069926 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 7/48**,
7/42, A23L 1/30, C07H 17/07

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01200

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Februar 2002 (06.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 10 105.8 2. März 2001 (02.03.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WIRTH, Corinna**
[DE/DE]; Saalbaustrasse 6, 64283 Darmstadt (DE).
BUCHHOLZ, Herwig [DE/DE]; Auf dem Mühlberg 75,
60599 Frankfurt (DE). **CAROLA, Christophe** [FR/DE];
Bahnstrasse 80A, 63225 Langen (DE).

(74) Anwalt: **MERCK PATENT GMBH**; Frankfurter Strasse
250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/069926 A1

(54) Title: COSMETIC FORMULATIONS CONTAINING FLAVONOID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: KOSMETISCHE FORMULIERUNG ENTHALTEND FLAVONOID-DERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to cosmetic formulations, pharmaceutical preparations, food products and food supplements containing flavonoid derivatives. The flavonoid derivatives act therein, for instance, as UV filter. Some flavonoid derivatives represent novel compounds.

(57) Zusammenfassung: Es werden kosmetische Formulierungen, pharmatische Zubereitungen, Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel, beschrieben, die Flavonoid-Derivate enthalten. Die Flavonoid-Derivate wirken darin z.B. als UV-Filter. Einige der Flavonoid-Derivate stellen neue Verbindungen dar.

Kosmetische Formulierung enthaltend Flavonoid-Derivate

5 Die Erfindung betrifft kosmetische Formulierungen enthaltend Flavonoid-Derivate, die Verwendung dieser Verbindungen, insbesondere in kosmetischen Formulierungen, sowie neue UV-aktive Verbindungen.

10 Eine mehr oder minder stark ausgeprägte Sonnenbräune der Haut gilt in der modernen Gesellschaft als attraktiv und als Ausdruck von Dynamik und Sportlichkeit. Neben dieser erwünschten Wirkung der Sonne auf die Haut treten eine Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen auf, wie Sonnenbrand oder vorzeitige Hautalterung und Faltenbildung. Inzwischen
15 sind eine Anzahl von leistungsfähigen UV-Filtern entwickelt worden, die in Form von Cremes, Lotionen oder Gelen auf die Haut aufgetragen auch bei stärkerer Sonneneinwirkung die Entwicklung von Sonnenbrand wirksam verzögern können. Der in der pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung enthaltene UV-Filter bildet auf der Oberfläche der Haut einen
20 Film bzw. eine Schicht aus und dringt nicht mit weiteren in der Zubereitung enthaltenen pflegenden Substanzen in tiefere Hautschichten vor. Bekannte UV-Filter bzw. Sonnenschutzmittel wirken also in der Weise, dass sie bestimmte Bereiche des Sonnenlichts absorbieren und somit
25 diese Strahlung nicht in tiefere Schichten der Haut vordringen kann. Bekanntlich wird der gefährlichste Teil der Sonnenstrahlung von den ultravioletten Strahlen mit einer Wellenlänge von weniger als 400 nm gebildet. Die untere Grenze der ultravioletten Strahlen, welche die
30 Erdoberfläche erreichen, ist durch die Absorption in der Ozonschicht auf ca. 280 nm beschränkt. Die heute in der Kosmetik üblichen Sonnenschutzfilter absorbieren in einem Wellenlängenbereich von 280 bis 400 nm. Dieser Bereich umfasst UV-B-Strahlen mit einer Wellenlänge zwischen 280 und 320 nm, die bei der Bildung eines Sonnenerythems eine
35 entscheidende Rolle spielen, wie auch UV-A-Strahlen, mit einer

Wellenlänge zwischen 320 und 400 nm, welche die Haut bräunen aber auch altern lassen, die Auslösung einer erythematösen Reaktion begünstigen oder diese Reaktion bei bestimmten Menschen vergrößern oder sogar phototoxische oder photoallergische und irritative Reaktionen auslösen können.

Hautschädigungen werden nicht nur durch Sonnenlicht verursacht, sondern auch durch andere äußere Einflüsse, wie Kälte oder Wärme. Ferner unterliegt die Haut einer natürlichen Alterung, wodurch Falten entstehen und die Spannkraft der Haut nachlässt.

Aufgabe pflegender Kosmetik ist es, nach Möglichkeit den Eindruck einer jugendlichen Haut zu erhalten. Prinzipiell stehen verschiedene Wege offen, um dieses Ziel zu erreichen. So können bereits vorhandene Schädigungen der Haut, wie unregelmäßige Pigmentierung oder Faltenbildung, durch abdeckende Puder oder Cremes ausgeglichen werden. Ein anderer Ansatzpunkt ist, die Haut vor Umwelteinflüssen zu schützen, die zu einer dauerhaften Schädigung und damit Alterung der Haut führen. Die Idee ist also, vorbeugend einzugreifen und dadurch den Alterungsprozess hinauszuzögern. Ein Beispiel hierfür sind die bereits erwähnten UV-Filter, welche durch Absorption bestimmter Wellenlängenbereiche eine Schädigung der Haut vermeiden oder zumindest vermindern. Entsprechend der Lage ihrer Absorptionsmaxima werden UV-Absorber für kosmetische und dermatologische Zubereitungen in UV-A- und UV-B-Absorber eingeteilt, wobei UV-A-Absorber üblicherweise auch im UV-B-Bereich absorbieren und daher alternativ auch als Breitbandabsorber oder -filter bezeichnet werden.

Die bekannten UV-Filter haben jedoch oftmals Nachteile: beispielsweise ist ihre Hautverträglichkeit nicht befriedigend oder ihre Absorptionseigenschaften sind ungenügend. Die ungenügenden Absorptionseigenschaften können sich z.B. darin äußern, dass nur ein geringer Teil des UV-Spektrums absorbiert wird oder dass der Absorptionskoeffizient bei einer gegebenen Wellenlänge nicht befriedigend ist.

Während bei UV-Filtern das schädigende Ereignis, die UV-Strahlung, von der Haut abgeschirmt wird, versucht man bei einem weiteren Weg, die natürlichen Abwehr- bzw. Reparaturmechanismen der Haut gegen das schädigende Ereignis zu unterstützen. Schliesslich verfolgt man als weiteren Ansatzpunkt die mit zunehmendem Alter sich abschwächenden Abwehrfunktionen der Haut gegen schädigende Einflüsse auszugleichen, indem Substanzen von aussen zugeführt werden, die diese nachlassende Abwehr- bzw. Reparaturfunktion ersetzen können. Beispielsweise besitzt die Haut die Fähigkeit, Radikale, die durch äussere oder innere Stressfaktoren erzeugt werden, abzufangen. Diese Fähigkeit schwächt sich mit zunehmendem Alter ab, wodurch sich der Alterungsprozess mit zunehmendem Alter beschleunigt.

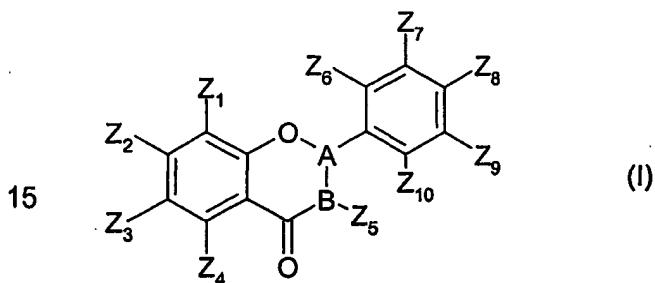
Eine weitere Schwierigkeit bei der Herstellung von Kosmetika besteht darin, dass Wirkstoffe, die in kosmetische Formulierungen eingearbeitet werden sollen, oftmals nicht stabil sind und in der Formulierung geschädigt werden können. Die Schädigungen können beispielsweise durch eine Reaktion mit Luftsauerstoff oder durch die Absorption von UV-Strahlen verursacht werden. Die so geschädigten Moleküle können durch ihre Strukturänderung z.B. ihre Farbe ändern und/oder ihre Wirksamkeit verlieren.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, kosmetische Formulierungen zur Verfügung zu stellen, die die Nachteile des Standes der Technik vermeiden und insbesondere vorteilhafte Absorptionseigenschaften besitzen.

5

Überraschend wurde nun gefunden, dass diese Aufgabe durch die Verwendung der Verbindungen der Formel I

10



15

worin

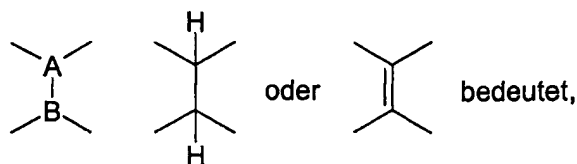
20

Z₁ bis Z₄ und

Z₆ bis Z₁₀ jeweils unabhängig voneinander H, OH, CH₃COO, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Mono- oder Oligoglykosidreste bedeuten und wobei die Alkoxy- und Hydroxyalkoxygruppen verzweigt und unverzweigt sein und 1 bis 18 C-Atome aufweisen können,

25

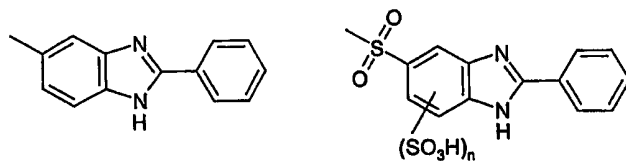
30



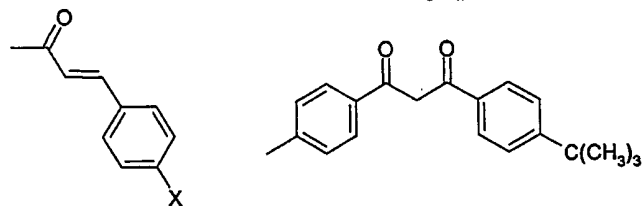
Z₅ ein Mono- oder Oligoglykosidrest ist, wobei an diesen Glykosidrest jeweils über eine Gruppe -O- mindestens ein Rest gebunden ist, der ausgewählt ist aus

35

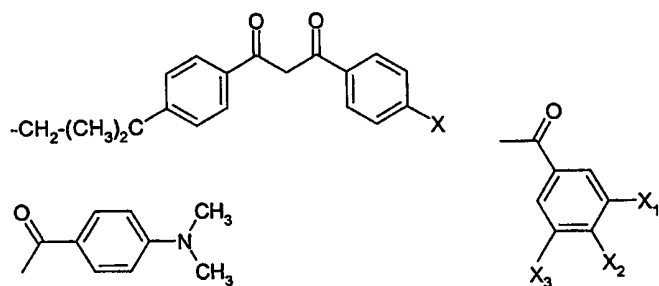
5



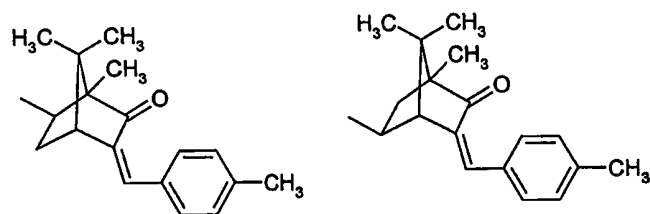
10



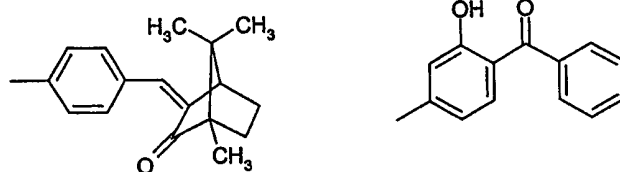
15



20



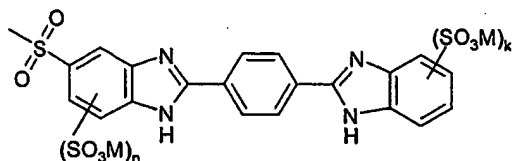
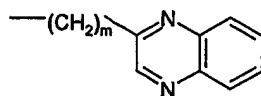
25



30



35

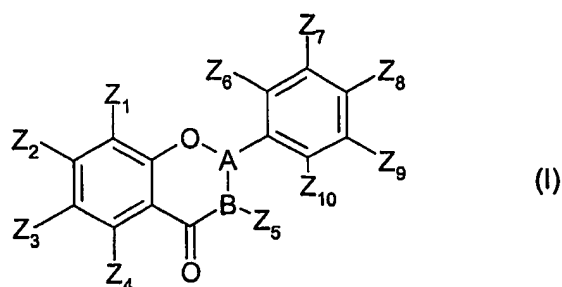


worin X, X₁, X₂ und X₃ jeweils unabhängig voneinander OH, CH₃COO, einen Alkoxyrest mit 1 bis 8 C-Atomen oder einen Monoglykosidrest bedeuten, n 0, 1, 2 oder 3, m 0 oder 1, k 0, 1, 2, 3 oder 4 und M H, Na oder K ist, und

worin ein oder mehrere Wasserstoffatome in den OH-Gruppen der in den Substituenten Z₁ bis Z₁₀ genannten Glykosidreste jeweils unabhängig voneinander auch durch Acetyl oder durch Alkylreste mit 1 bis 8 C-Atomen ersetzt sein können und wobei an ein oder mehrere Hydroxygruppen der in den Substituenten Z₁ bis Z₁₀ genannten Reste jeweils unabhängig voneinander auch Sulfat oder Phosphat gebunden sein kann,

in kosmetischen Formulierungen gelöst wird.

Die Erfindung betrifft somit kosmetische Formulierungen enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I

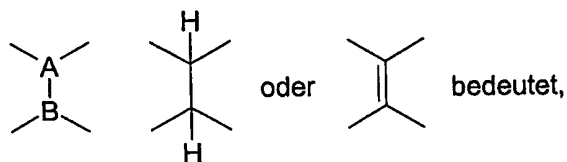


worin

Z₁ bis Z₄ und

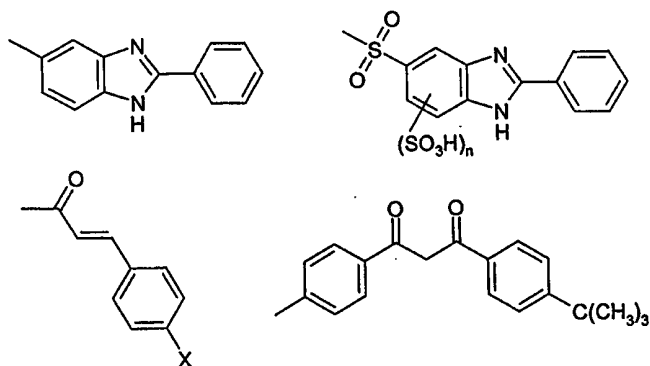
5 Z₈ bis Z₁₀ jeweils unabhängig voneinander H, OH, CH₃COO, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Mono- oder Oligoglykosidreste bedeuten und wobei die Alkoxy- und Hydroxyalkoxygruppen verzweigt und unverzweigt sein und 1 bis 18 C-Atome aufweisen können,

10

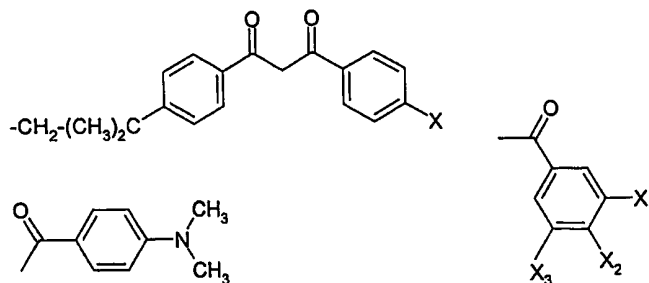


20 Z₅ ein Mono- oder Oligoglykosidrest ist, wobei an diesen Glykosidrest jeweils über eine Gruppe -O- mindestens ein Rest gebunden ist, der ausgewählt ist aus

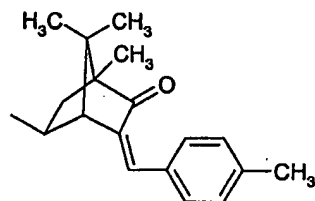
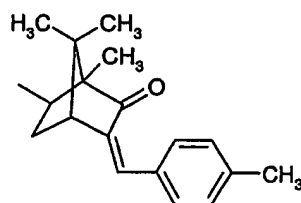
25



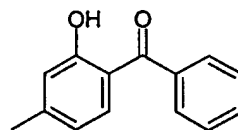
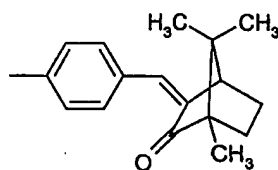
30



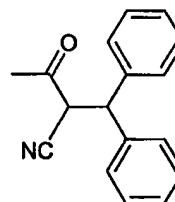
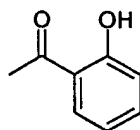
5



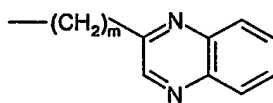
10



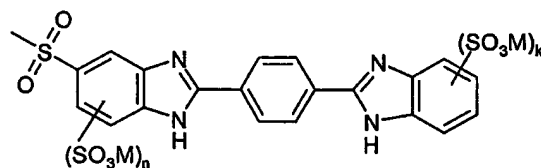
15



20



25



30

worin X, X₁, X₂ und X₃ jeweils unabhängig voneinander OH, CH₃COO, einen Alkoxyrest mit 1 bis 8 C-Atomen oder einen Monoglykosidrest bedeuten, n 0, 1, 2 oder 3, m 0 oder 1, k 0, 1, 2, 3 oder 4 und M H, Na oder K ist, und

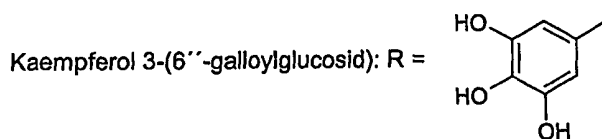
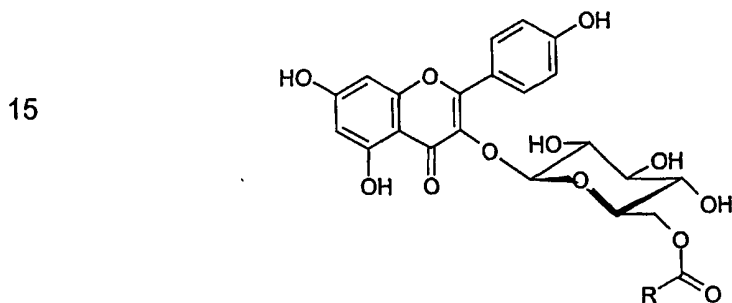
35

worin ein oder mehrere Wasserstoffatome in den OH-Gruppen der in den Substituenten Z₁ bis Z₁₀ genannten Glykosidreste jeweils unabhängig voneinander auch durch Acetyl oder durch Alkylreste mit 1 bis 8 C-Atomen ersetzt sein können und wobei an ein oder mehrere Hydroxygruppen der in

den Substituenten Z_1 bis Z_{10} genannten Reste jeweils unabhängig voneinander auch Sulfat oder Phosphat gebunden sein kann.

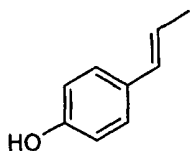
5 Verbindungen der Formel I sind bereits bekannt. Allerdings wurden diese bisher nicht in kosmetischen Formulierungen verwendet.

Bekannte Verbindungen der Formel I sind z.B. Kaempferol 3-(6''-galloylglucosid) sowie Kaempferol 3-(6''-p-coumarylglucosid), welches
10 auch als Tilirosid bezeichnet wird.



25

Tilirosid: R =



30

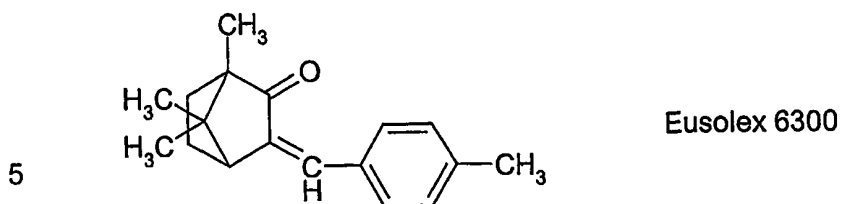
In der DE 195 44 905 A1 wird z.B. ein Verfahren zur Herstellung von Pflanzenextrakten enthaltend Tilirosid beschrieben sowie die Verwendung der Pflanzenextrakte in Arzneimitteln und Lebensmittelprodukten. Kosmetische Formulierungen enthaltend Tilirosid werden in der
35 DE 195 44 905 A1 jedoch nicht beschrieben.

5 In der DE 199 22 287 A1 wird Tilirosid als ein Ausgangsflavonoid zur Herstellung von Tilirosidestern, deren Säureeinheit 3 bis 30 C-Atome enthält, beschrieben. Diese Ester werden in Kosmetika verwendet. In der DE 199 22 287 A1 werden jedoch keine kosmetischen Formulierungen enthaltend Tilirosid beschrieben.

10 Die erfindungsgemäßen kosmetischen Formulierungen enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I besitzen beispielsweise den Vorteil, dass sie sowohl im UV-A- als auch im UV-B-Bereich absorbieren. Dies bedeutet, dass durch den Einsatz der erfindungsgemäßen Formulierungen ein Breitband-UV-Schutz erreicht werden kann. Zudem weisen die erfindungsgemäßen Formulierungen gute Absorptions-
15 koeffizienten auf. Dies wird im folgenden am Beispiel der Substanz Tilirosid verdeutlicht.

20 Tilirosid absorbiert im UV-B-Bereich, also in dem Wellenlängenbereich zwischen 290 und 320 nm, mit einem Absorptionsmaximum bei $\lambda_{\max} = 316$ nm und zusätzlich im UV-A-Bereich, also in dem Wellenlängenbereich zwischen 320 und 400 nm, mit einer Absorptionsschulter bei $\lambda_{\text{sh}} = 349$ nm. Der Absorptionskoeffizient ε bei $\lambda_{\max} = 316$ nm ist $\varepsilon = 23260$ und bei $\lambda_{\text{sh}} = 349$ nm ist $\varepsilon = 13500$.

25 Die vorteilhaften UV-absorbierenden Eigenschaften der in den erfindungsgemäßen kosmetischen Formulierungen enthaltenen Verbindungen der Formel I werden insbesondere deutlich, wenn man sie mit denen anderer Substanzen vergleicht, die im Handel erhältlich sind und in Sonnenschutzformulierungen verwendet werden. Beispielsweise zeigt Eusolex® 6300



10 im UV-B-Bereich ein Absorptionsmaximum bei $\lambda_{\max} = 300 \text{ nm}$. Der Absorptionskoeffizient bei dieser Wellenlänge ist 23420. Eusolex[®] 6300 absorbiert jedoch nicht im UV-A-Bereich. Dies bedeutet, dass Tilirosid und Eusolex[®] 6300 im UV-B-Bereich einen vergleichbaren Absorptionskoeffizienten besitzen, während Tilirosid im UVA-Bereich signifikant bessere Absorptionseigenschaften aufweist.

15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I als UV-Filter, insbesondere in kosmetischen Formulierungen.

20 Neben den vorteilhaften UV-absorbierenden Eigenschaften besitzen die Verbindungen der Formel I zudem vorteilhafte antioxidierende und radikalfangende Eigenschaften. Weiterhin Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I als Radikalfänger und/oder Antioxidans, insbesondere in kosmetischen Formulierungen.

30 Durch ihre Wirkung als Antioxidans wirken Verbindungen der Formel I auch stabilisierend auf Formulierungen, die z.B. in der Kosmetik verwendet werden. Durch Beigabe von Verbindungen der Formel I zu den entsprechenden Produkten bleiben diese daher länger stabil und verändern ihr Aussehen nicht. Insbesondere bleibt auch bei länger dauernder Anwendung bzw. längerer Lagerung die Wirksamkeit der Inhaltsstoffe erhalten. Dies ist besonders vorteilhaft bei

35

Sonnenschutzmitteln, da diese Kosmetika besonders hohen Belastungen durch UV-Strahlen ausgesetzt sind.

5 Die Formulierungen enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I eignen sich besonders zum Schutz menschlicher Haut bzw. zum Schutz von Körperzellen gegen oxidativen Stress, d.h. z.B. gegen Schädigungen durch Radikale, wie sie z.B. durch Sonneneinstrahlung, Wärme oder andere Einflüsse erzeugt werden. Die Formulierungen
10 enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I sind insbesondere zur Verringerung der Hautalterung geeignet.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch die Verwendung
15 von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I als Wirkstoff zum Schutz gegen oxidativen Stress, insbesondere in kosmetischen Formulierungen. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist zudem die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I zur Vermeidung der Hautalterung, insbesondere in kosmetischen
20 Formulierungen.

Die Verbindungen der Formel I besitzen zudem anti-allergische, anti-inflammatorische, entzündungshemmende und anti-irritative Eigenschaften
25 und können somit zur Behandlung oder vorbeugenden Behandlung von Allergien, Entzündungen und Irritationen, insbesondere der Haut, verwendet werden. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I als Wirkstoff mit anti-allergischer, anti-inflammatorischer, entzündungshemmender und anti-irritativer Wirkung, insbesondere in
30 kosmetischen Formulierungen.

35

Desweiteren besitzen Verbindungen der Formel I wie z.B. Tilirosid nur eine schwach ausgeprägte Eigenfarbe. Die schwach ausgeprägte Eigenfarbe ist z.B. dann von großem Vorteil, wenn in den Produkten eine Eigenfarbe der Inhaltsstoffe aus ästhetischen Gründen unerwünscht ist.

5

In den Verbindungen der Formel I sind die Alkoxygruppen vorzugsweise linear und besitzen 1 bis 12 und vorzugsweise 1 bis 8 C-Atome. Diese Gruppen entsprechen somit den Formeln $-O-(CH_2)_m-H$, wobei m 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 und insbesondere 1 bis 5 bedeutet.

10

In den Verbindungen der Formel I sind die Hydroxyalkoxygruppen vorzugsweise linear und besitzen 2 bis 12 und vorzugsweise 2 bis 8 C-Atome. Diese Gruppen entsprechen somit den Formeln $-O-(CH_2)_n-OH$, wobei n 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, insbesondere 2 bis 5 und außerordentlich bevorzugt 2 bedeutet.

15

Falls einer oder mehrere der Reste Z_1 bis Z_4 und Z_6 bis Z_{10} in den Verbindungen der Formel I einen Mono- oder Oligoglykosidrest bedeuten, so ist dieser Glykosidrest über ein Sauerstoffatom direkt an den entsprechenden Benzolring in Formel I gebunden. Die Mono- oder Oligoglykosidreste sind vorzugsweise aus 1 bis 3 Glykosideinheiten aufgebaut. Vorzugsweise sind diese Einheiten ausgewählt aus der Gruppe der Hexosylreste insbesondere der Rhamnosylreste und Glucosylreste. Aber auch andere Hexosylreste, beispielsweise Allosyl, Altrosyl, Galactosyl, Gulosyl, Idosyl, Mannosyl und Talosyl sind gegebenenfalls vorteilhaft zu verwenden. Es kann auch erfindungsgemäß vorteilhaft sein, Pentosylreste zu verwenden.

20

25

30

Die in dem Rest Z_5 der Verbindungen der Formel I enthaltenen Mono- oder Oligoglykosidreste sind über ein Sauerstoffatom an die Gruppe "B" der Formel I gebunden und vorzugsweise aus 1 bis 3 Glykosideinheiten aufgebaut. Die bei den Resten Z_1 bis Z_4 und Z_6 bis Z_{10} bevorzugten

35

Einheiten sind auch für den in Rest Z_5 enthaltenen Mono- oder Oligoglykosidrest bevorzugt. Insbesondere bevorzugt ist der in dem Rest Z_5 enthaltene Mono- oder Oligoglykosidrest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten von Glucose, Rhamnose und Rutinose.

5

Falls X , X_1 , X_2 und/oder X_3 in den Verbindungen der Formel I einen Monoglykosidrest bedeuten, sind diese Glykosidreste jeweils über ein Sauerstoffatom an den entsprechenden Benzolring gebunden. Die bei den Resten Z_1 bis Z_4 und Z_6 bis Z_{10} bevorzugten Einheiten sind auch für diesen Monoglykosidrest bevorzugt. Falls X , X_1 , X_2 und/oder X_3 einen Monoglykosidrest bedeuten, ist der Glucoserest besonders bevorzugt.

10

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, insbesondere wenn die Wasserlöslichkeit der Verbindungen der Formel I gesteigert werden soll, ist an eine oder an mehrere Hydroxygruppen der in den Substituenten Z_1 bis Z_{10} genannten Reste eine polare Gruppe gebunden, z.B. jeweils unabhängig voneinander eine Sulfat- oder Phosphatgruppe. Geeignete Gegenionen sind beispielsweise die Ionen der Alkali- oder Erdalkalimetalle, wobei diese z.B. aus Natrium oder Kalium ausgewählt sind.

15

20

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind diejenigen Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen die in dem Substituenten Z_5 enthaltenen Reste mit aromatischer Komponente über eine Estergruppe -OOC- an den ebenfalls im Rest Z_5 enthaltenen Mono- oder Oligoglykosidrest gebunden sind.

25

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung leiten sich Teilformeln der Formel I von den Verbindungen der nachstehenden Gruppe ab: Rutin, Trishydroxyethylrutin (Troxeerutin), Isoquercetin, Trishydroxyethylisoquercetin (Troxeisoquercetin) und Astragalin sowie deren Sulfate und Phosphate.

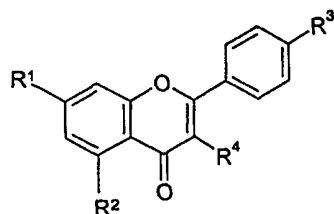
30

35

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind die in den erfindungsgemässen Formulierungen enthaltenen Verbindungen der Formel I ausgewählt aus den Verbindungen der Formel IA

5

10



IA

worin

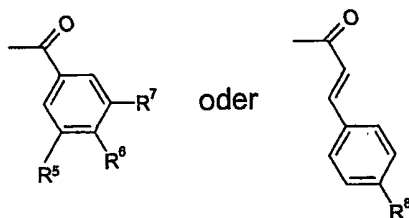
15

R^1 , R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander OH, CH_3COO , einen Alkoxyrest mit 1 bis 8 C-Atomen oder einen Monoglykosidrest bedeuten,

20

R^4 ein Mono- oder Diglykosidrest ist, wobei an den Glykosidrest jeweils über eine Gruppe -O- mindestens eine Gruppe ausgewählt aus

25



30

gebunden ist,

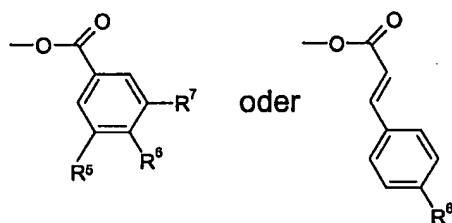
35

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 jeweils unabhängig voneinander die Bedeutung der Reste R^1 bis R^3 besitzen, und

worin ein oder mehrere Wasserstoffatome in den OH-Gruppen des oder der Glykosidreste jeweils unabhängig voneinander auch durch Acetyl oder durch Alkylreste mit 1 bis 8 C-Atomen ersetzt sein können und wobei an
 5 ein oder mehrere Hydroxygruppen der Verbindungen der Formel IA jeweils unabhängig voneinander auch Sulfat oder Phosphat gebunden sein kann.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Rest R^2 in den Verbindungen der Formel IA ausgewählt aus OH, CH_3COO oder einem Alkoxyrest mit 1 bis 8 C-Atomen.

In den Verbindungen der Formel IA können alle OH-Gruppen des Mono- oder Diglykosidrests von R^4 mit einer Gruppe der Formel
 15



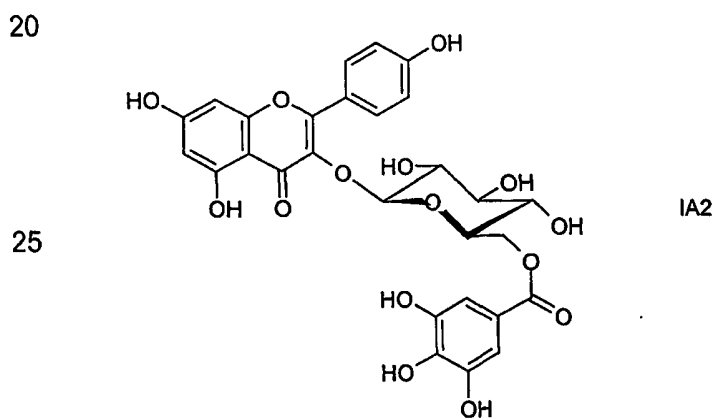
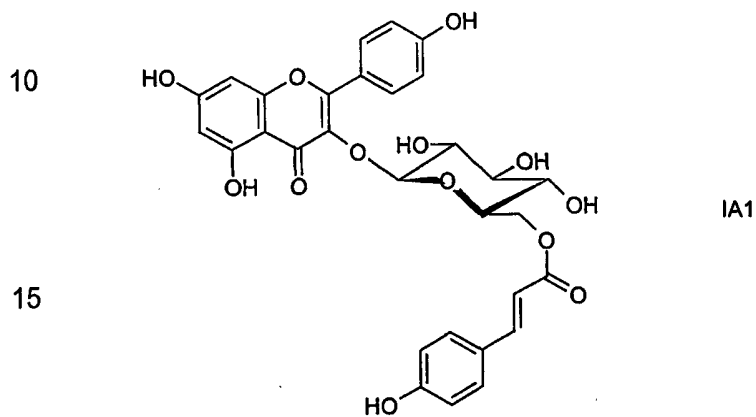
verestert sein. Vorzugsweise sind jedoch nur ein oder zwei der von diesen Resten abgeleiteten Reste an den Glykosidrest gebunden.

25 Wenn R^4 ein Mono- oder Diglykosidrest ist, in dem ein oder mehrere Wasserstoffatome der OH-Gruppen durch Acetyl oder durch Alkylreste ersetzt sind, dann sind vorzugsweise alle OH-Gruppen, für die der Ersatz möglich ist, durch Acetyl oder durch Alkyl ersetzt.

30 Unter den in den Verbindungen der Formel IA genannten Alkoxyresten mit 1 bis 8 C-Atomen ist die Methoxygruppe bevorzugt. Unter den in den Verbindungen der Formel IA genannten Alkylresten mit 1 bis 8 C-Atomen ist die Methylgruppe bevorzugt.
 35

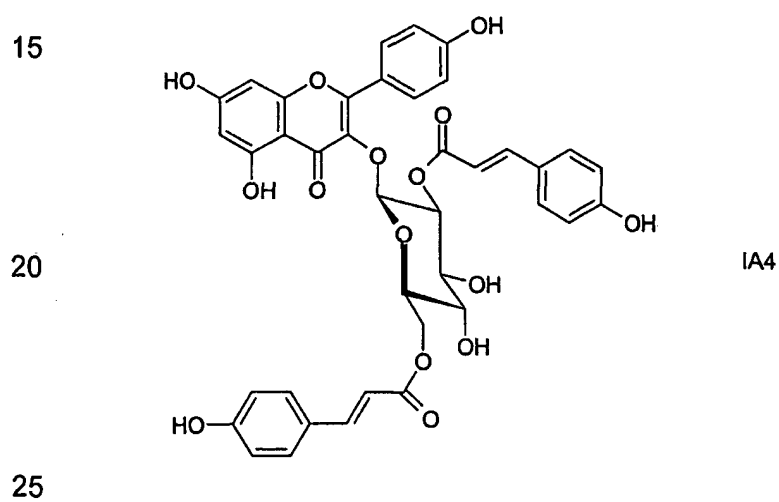
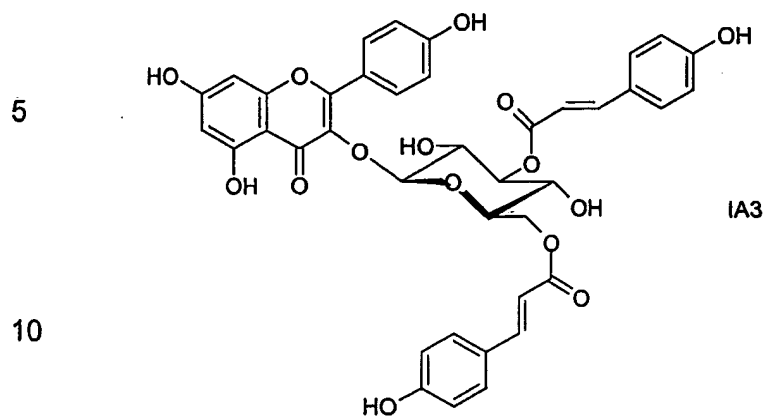
Die in den Verbindungen der Formel IA genannten Mono- und Diglykosidreste sind vorzugsweise aus Glucoseeinheiten aufgebaut.

5 Im folgenden werden bevorzugte Verbindungen IA1 bis IA13 ausgewählt aus den Verbindungen der Formel IA angegeben:



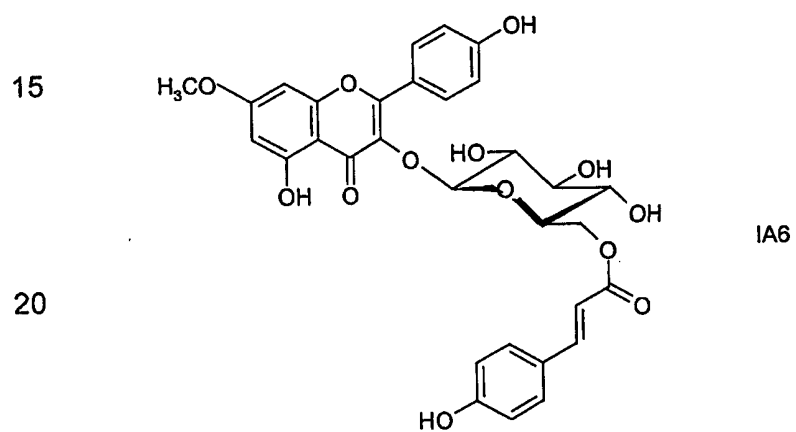
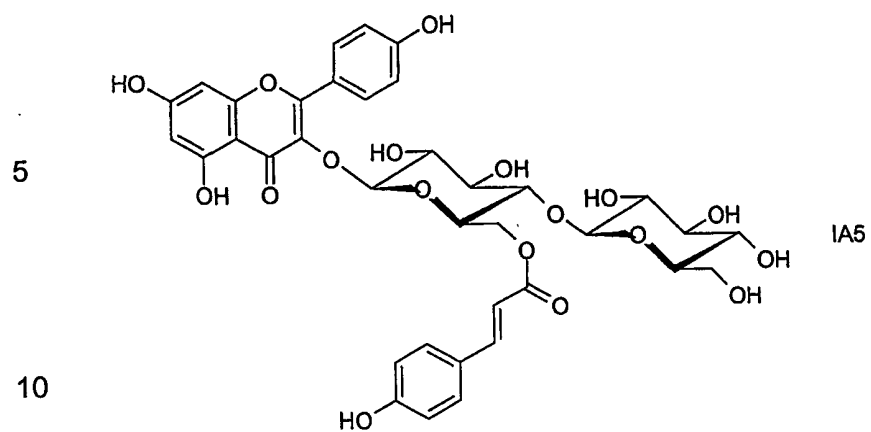
30

35



30

35



25

30

35



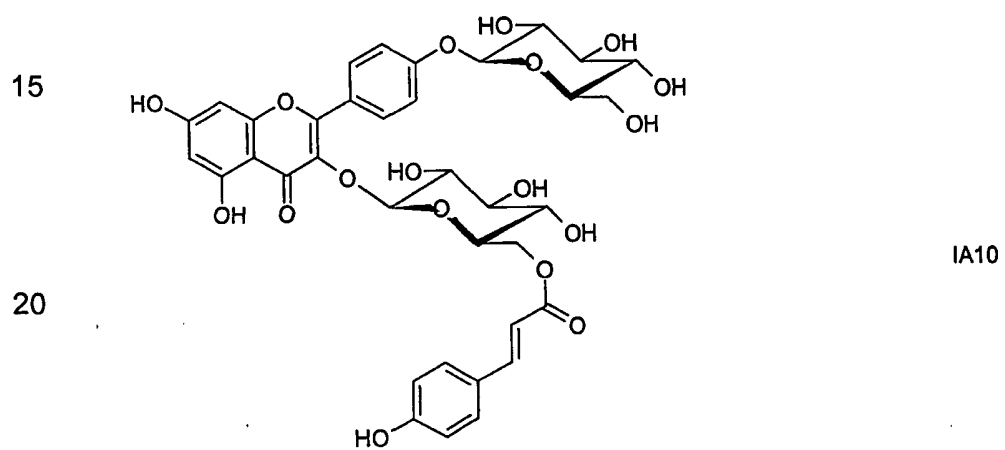
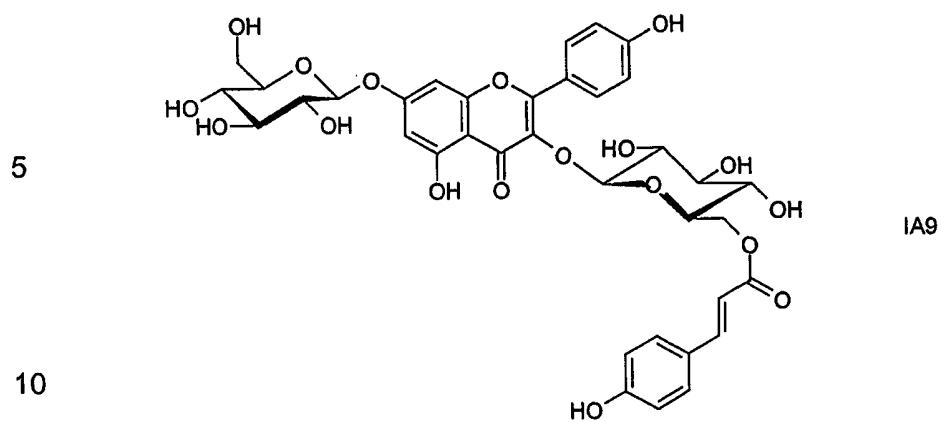
15



25

30

35



25

30

35



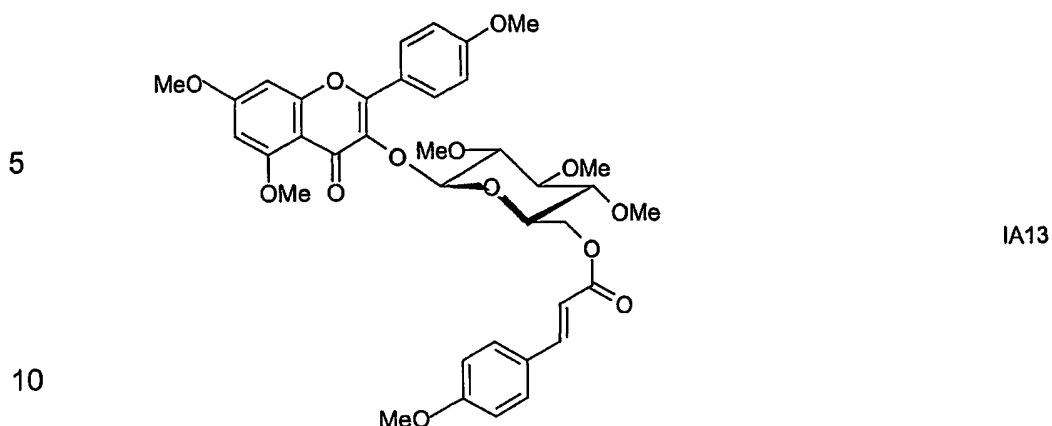
15



25

30

35

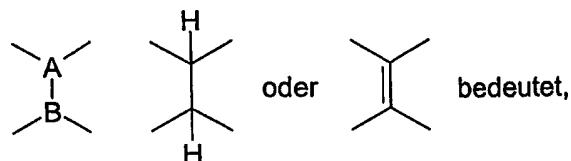


In den oben aufgeführten Verbindungen der Formeln IA1 bis IA13 bedeuten Me Methyl und Ac Acetyl.

Unter den Verbindungen der Formel IA sind insbesondere die Verbindungen der Formeln IA1 und IA2 bevorzugt. Ganz ausserordentlich bevorzugt ist die Verbindung der Formel IA1, also Tilirosid.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind die in den erfindungsgemässen Formulierungen enthaltenen Verbindungen der Formel I ausgewählt aus den Verbindungen, worin

Z₁ bis Z₄ und Z₆ bis Z₁₀ jeweils unabhängig voneinander H, OH, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Mono- oder Oligoglykosidreste bedeuten und wobei die Alkoxy- und Hydroxyalkoxygruppen verzweigt und unverzweigt sein und 1 bis 18 C-Atome aufweisen können,



Z₅, n, m, k und M die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen, aber die in dem Substituenten Z₅ enthaltenen Reste X, X₁, X₂ und X₃ jeweils unabhängig voneinander OH, einen Alkoxyrest mit 1 bis 8 C-Atomen oder einen Monoglykosidrest bedeuten,

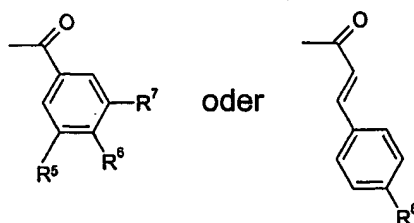
und worin ein oder mehrere Wasserstoffatome in den OH-Gruppen der in
den Substituenten Z₁ bis Z₁₀ genannten Glykosidreste jeweils unabhängig
voneinander auch durch Alkylreste mit 1 bis 8 C-Atomen ersetzt sein
können und wobei an ein oder mehrere Hydroxygruppen der in den
5 Substituenten Z₁ bis Z₁₀ genannten Reste jeweils unabhängig voneinander
auch Sulfat oder Phosphat gebunden sein kann.

In diesen Verbindungen der Formel I bedeuten Z₁ bis Z₄ und Z₆ bis Z₁₀
10 vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander H, OH, Alkoxy oder
Hydroxyalkoxy.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind die in den
erfindungsgemässen Formulierungen enthaltenen Verbindungen der
15 Formel IA ausgewählt aus den Verbindungen, worin

R¹, R² und R³ jeweils unabhängig voneinander OH, einen Alkoxyrest mit
1 bis 8 C-Atomen oder einen Monoglykosidrest bedeuten,
20

R⁴ ein Mono- oder Diglykosidrest ist, wobei an den
Glykosidrest jeweils über eine Gruppe -O- mindestens eine
Gruppe ausgewählt aus
25



gebunden ist,

35

R^5, R^6, R^7

und R^8 jeweils unabhängig voneinander OH, einen Alkoxyrest mit 1 bis 8 C-Atomen oder einen Monoglykosidrest bedeuten, und

5

worin ein oder mehrere Wasserstoffatome in den OH-Gruppen des oder der Glykosidreste jeweils unabhängig voneinander auch durch Alkylreste mit 1 bis 8 C-Atomen ersetzt sein können und wobei an ein oder mehrere Hydroxygruppen der Verbindungen der Formel IA jeweils unabhängig voneinander auch Sulfat oder Phosphat gebunden sein kann.

10

In diesen Verbindungen der Formel IA bedeuten R^1 bis R^3 vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander OH oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 8 C-Atomen.

15

Einige Verbindungen der Formel I wie z.B. Tilirosid können aus Pflanzen gewonnen werden, z.B. aus den Pflanzen der Gattung *Althaea*, *Aristolochia*, *Helianthemum*, *Lindera*, *Magnolia*, *Platanus*, *Potentilla*, *Quercus*, *Rosa*, *Sida*, *Sorbus* und/oder *Tilia*. Diese Verbindungen können entweder in isolierter Form oder auch in nicht isolierter Form weiterverarbeitet werden, also z.B. in Form eines Extrakts oder in Form eines aufgereinigten Extrakts oder auch in Form der aus dem Pflanzenextrakt hergestellten Reinsubstanz in kosmetische Formulierungen eingearbeitet werden. Unter den genannten Gattungen sind folgende Arten bevorzugt: *Althaea officinalis*, *Althaea rosea*, *Aristolochia heterophylla*, *Helianthemum glomeratum*, *Lindera megaphylla*, *Magnolia salicifolia*, *Platanus acerifolia*, *Platanus occidentalis*, *Potentilla anserina*, *Quercus pubescens*, *Quercus suber*, *Quercus laurifolia*, *Quercus ilex*, *Quercus imbricaria*, *Quercus virginiana*, *Rosa pomifera*, *Sida rhombifolia*, *Sida poeppigiana*, *Sida cordifolia*, *Sida glaziovii*, *Sorbus pendula*, *Tilia argenta* und *Tilia cordata*.

20

25

30

35

Wenn die erfindungsgemäße kosmetische Formulierung Tilirosid enthält, ist diese Verbindung in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform in der Form eines Pflanzenextrakts, eines aufgereinigten Pflanzenextrakts oder in Form der aus dem Pflanzenextrakt hergestellten Reinsubstanz zur Herstellung der kosmetischen Formulierung verwendet worden. In derartigen kosmetischen Formulierungen enthält der Pflanzenextrakt beispielsweise 1 bis 100 Gew.% Tilirosid. In einer Ausführungsform enthält der Pflanzenextrakt vorzugsweise 5 bis 90 Gew.% Tilirosid. In einer weiteren Ausführungsform enthält der Pflanzenextrakt vorzugsweise 30 bis 100 Gew.%, besonders bevorzugt 60 bis 100 Gew.% und insbesondere bevorzugt 90 bis 100 Gew.% Tilirosid. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist der Pflanzenextrakt durch Extraktion der Pflanze *Sida glaziovii* gewonnen worden.

Bei allen erfindungsgemäßen Verwendungen, in denen Tilirosid zum Einsatz kommt, z.B. wenn Tilirosid als UV-Filter, als Radikalfänger und/oder Antioxidans, gegen oxidativen Stress, zur Vermeidung der Hautalterung oder als Wirkstoff mit anti-allergischer, anti-inflammatorischer, entzündungshemmender oder anti-irritativer Wirkung eingesetzt wird, insbesondere in kosmetischen Formulierungen, kann Tilirosid z.B. in Form einer synthetisch gewonnenen Substanz, in Form eines Pflanzenextrakts, eines aufgereinigten Pflanzenextrakts oder als Einzelsubstanz bzw. in Form einer aus dem Pflanzenextrakt gewonnenen Reinsubstanz verwendet werden. In einer bevorzugten Ausführungsform wird Tilirosid hierbei in der Form eines Pflanzenextrakts, eines aufgereinigten Pflanzenextrakts oder in Form der aus dem Pflanzenextrakt hergestellten Reinsubstanz verwendet.

Die Verbindungen der Formel I können nach Methoden, die dem Fachmann wohl bekannt und in der Literatur beschrieben sind (z.B. in Standard-Werken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), gewonnen oder hergestellt werden.

5

Beispielsweise kommt Tilirosid in Pflanzen vor und kann durch Extraktion gewonnen werden. Die Herstellung der Pflanzenextrakte erfolgt durch übliche Methoden der Extraktion der Pflanzen bzw. Pflanzenteile.

10

Geeignete Extraktionsverfahren können sein: Mazeration, Remazeration, Digestion, Bewegungsmazeration, Wirbelextraktion, Ultraschallextraktion, Gegenstromextraktion, Perkolation, Reperkolation, Evakolation, Diakolation oder Festflüssig-Extraktion unter kontinuierlichem Rückfluss, die in einem Soxhlet-Extraktor durchgeführt wird.

15

Als Lösungsmittel für die Extraktion kann beispielsweise Wasser oder ein Alkohol verwendet werden.

20

Es ist dem allgemeinen Wissen des Fachmanns zuzurechnen, wie diese Extraktionen im Einzelnen durchgeführt werden und die erhaltenen Rohextrakte durch allgemein geläufige Methoden aufgereinigt werden können.

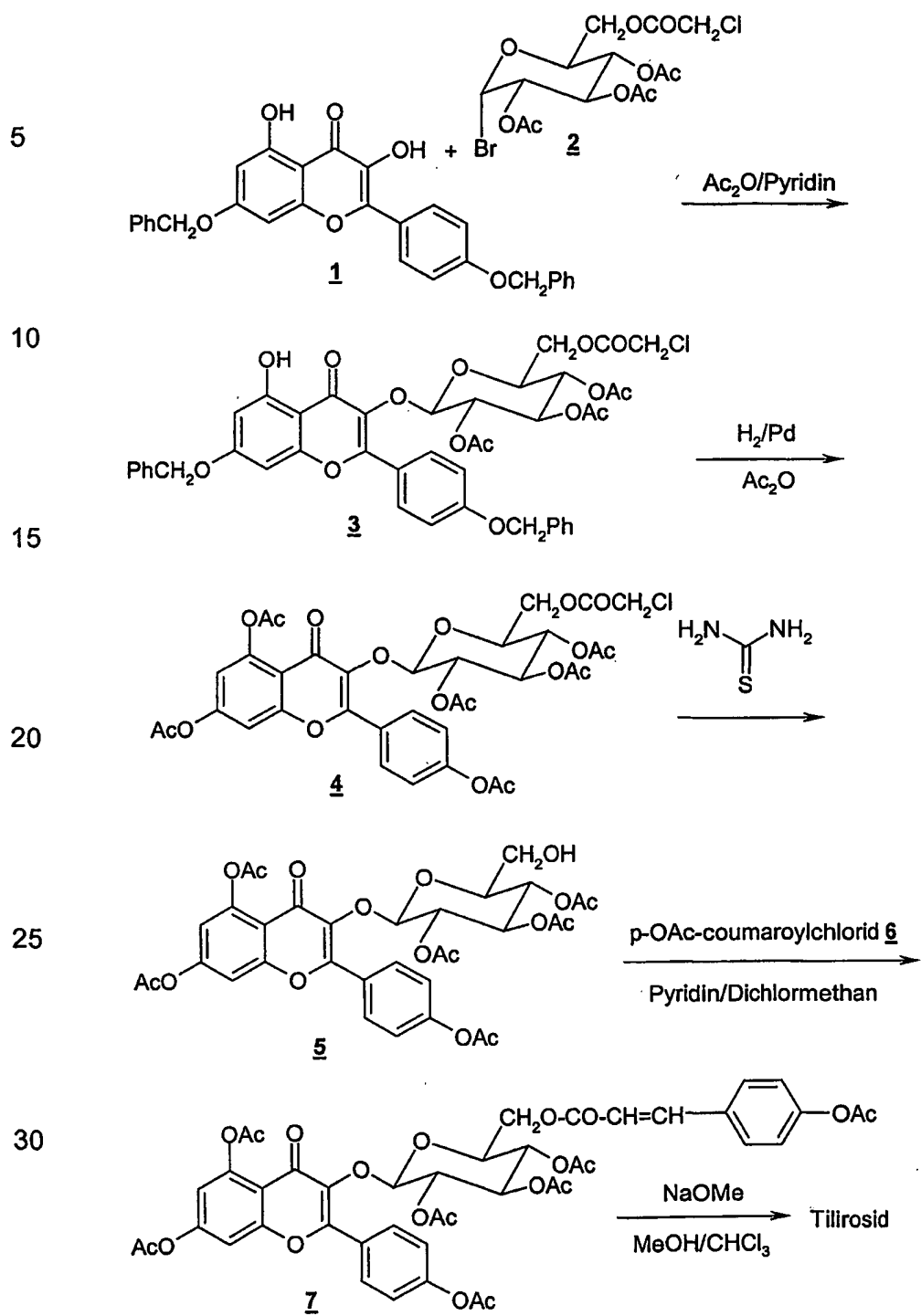
25

Ein möglicher Syntheseweg für Tilirosid ist z.B. auch in B. Vermes, H. Wagner, Stud. Org. Chem. (Amsterdam) (1982), Volume date 1981, 11 (Flavonoids, Bioflavonoids), 161-167 und in B. Vermes, V.M. Chari, H. Wagner, Helv. Chim. Acta (1981), 64(4), 1964-1967 beschrieben.

30

Die Synthese von Tilirosid ist in Schema 1 wiedergegeben.

35



Schema 1

Ph = Phenyl, Ac = CH₃CO, Me = Methyl

4',7-Dibenzylkaempferol (1) [H. Wagner, H. Danninger, O. Seligmann, M. Nógrádi, L. Farkas, N. Farnsworth, Chem. Ber. 103 (1978) 3768] wird in Gegenwart von Ag_2CO_3 und Pyridin mit 2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-chloroacetyl- β -D-glucopyranosylbromid (2) zu Verbindung 3 umgesetzt. Die Verbindung 2 kann nach der in D.Y. Gagniere, P.J.A. Wottero, Carbohydrate Res. 28 (1973) 1965 beschriebenen Methode hergestellt werden. Die katalytische Debenzylierung und anschließende vorsichtige Acetylierung der Verbindung 3 liefert Verbindung 4 aus der nach Entfernung der Chloracetyl-Gruppe mit Thioharnstoff Verbindung 5 erhalten werden kann. In dieser Verbindung ist lediglich eine Hydroxylgruppe frei, sodaß die Veresterung der Verbindung 5 selektiv verlaufen kann. Die Veresterung mit dem Säurechlorid p-Acetylcoumaroylchlorid 6 kann in einer Mischung aus Pyridin und Dichloromethan durchgeführt werden. Damit die Veresterung vollständig abläuft ist ein Überschuß an Säurechlorid und eine lange Reaktionszeit (ca. 96h) bei Raumtemperatur notwendig. Der letzte Schritt, die selektive Verseifung der 7 Acetylgruppen in Verbindung 7, kann nach der in G. Zemplén, Chem. Ber. 59 (1926) 1258 beschriebenen Methode durchgeführt werden. Hierbei wird unter Verwendung einer katalytischen Menge an NaOCH_3 und einer kalkulierten Menge an Methanol gearbeitet.

25

Andere Verbindungen der Formel I können durch routinemäßige Abwandlung der in Schema 1 gezeigten Synthese erhalten werden. Hierbei werden je nach Zielmolekül andere Edukte, d.h. andere gegebenenfalls geschützte Flavonoide, Zuckerkomponenten und Reste, die an die Zuckerkomponente angehängt werden sollen, verwendet.

30

35

Die Veresterung glykosidischer OH-Gruppen mit aromatischen Sulfonsäure-Einheiten kann beispielsweise nach der in A.B. Foster et al., J. Chem. Soc. (1954) 3625-3629 beschriebenen Methode erfolgen. Hiernach kann die Zuckerkomponente z.B. mit einem entsprechenden aromatischen Sulfonsäurechlorid in Pyridin zur Reaktion gebracht werden.

Die Veretherung glykosidischer OH-Gruppen mit aromatischen Resten kann beispielsweise nach der in P. Beraud et al., Tetrahedron Let. 30(3) (1989) 325-326 beschriebenen Methode erfolgen. Bei dieser Mitsunobu-Reaktion findet die Veretherung beispielsweise derart statt, dass die Zuckerkomponente zusammen mit Triphenylphosphin PPh_3 in Pyridin gelöst und mit einer entsprechenden Phenolkomponente und Diethylazodicarboxylat zur Reaktion gebracht wird.

Die Veretherung glykosidischer OH-Gruppen mit Resten gesättigter Kohlenwasserstoffe kann beispielsweise nach der in M. Goebel et al., Tetrahedron 53(9) (1997) 3123-3134 beschriebenen Methode erfolgen. Die Veretherung findet z.B. derart statt, dass die Zuckerkomponente in trockenem Dimethylformamid unter Inertgas vorsichtig mit Natriumhydrid versetzt und danach mit einem geeigneten Alkylierungsreagenz wie z.B. einem entsprechenden Bromid vorsichtig umgesetzt wird.

Der Anteil der Verbindungen der Formel I in der kosmetischen Formulierung beträgt vorzugsweise von 0,001 bis 20 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,01 bis 10 Gew.% und insbesondere bevorzugt von 0,05 bis 5 Gew.% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung. Ganz außerordentlich bevorzugt beträgt der Anteil der Verbindungen der Formel I in der kosmetischen Formulierung von 0,05 bis 2 Gew.% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung.

Die schützende Wirkung der erfindungsgemäßen kosmetischen Formulierungen gegen UV-Strahlung kann verbessert werden, wenn die Formulierung neben den Verbindungen der Formel I einen oder mehrere weitere UV-Filter enthält.

Prinzipiell kommen alle UV-Filter für eine Kombination in Frage. Besonders bevorzugt sind solche UV-Filter, deren physiologische Unbedenklichkeit bereits nachgewiesen ist. Sowohl für UV-A- als auch UVB-Filter gibt es viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, z.B.

20

Benzylidenkampferderivate wie

- 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer (z.B. Eusolex® 6300),
- 3-Benzylidenkampfer (z.B. Mexoryl® SD),
- 25 - Polymere von N-[(2 und 4)-(2-oxoborn-3-yliden)methyl]benzyl]-acrylamid (z.B. Mexoryl® SW),
- N,N,N-Trimethyl-4-(2-oxoborn-3-ylidenmethyl)anilinium methylsulfat (z.B. Mexoryl® SK) oder
- 30 - α -(2-Oxoborn-3-yliden)toluol-4-sulfonsäure (z.B. Mexoryl® SL),

Benzoyl- oder Dibenzoylmethane wie

- 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion (z.B. Eusolex® 9020) oder
- 35 - 4-Isopropylidibenzoylmethan (z.B. Eusolex® 8020),

Benzophenone wie

- 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (z.B. Eusolex® 4360) oder
- 5 - 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihr Natriumsalz
 (z.B. Uvinul® MS-40),

Methoxyzimtsäureester wie

- Methoxyzimtsäureoctylester (z.B. Eusolex® 2292),
- 10 - 4-Methoxyzimtsäureisopentylester, z.B. als Gemisch der Isomere (z.B.
 Neo Heliopan® E 1000),

Salicylatderivate wie

- 15 - 2-Ethylhexylsalicylat (z.B. Eusolex® OS),
- 4-Isopropylbenzylsalicylat (z.B. Megasol®) oder
- 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat (z.B. Eusolex® HMS),

20 4-Aminobenzoessäure und Derivate wie

- 4-Aminobenzoessäure,
- 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® 6007),
- ethoxylierter 4-Aminobenzoessäureethylester (z.B. Uvinul® P25),

25

Benzimidazolderivate wie

- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und
Triethanolaminsalze (z.B. Eusolex® 232),
- 2,2'-(1,4-Phenyl)bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure,
30 Mononatriumsalz) (CAS-Nr. 180 898-37-7),
- 2,2'-(1,4-Phenyl)bis-(1H-benzimidazol-5-sulfonsäure) sowie ihre
Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze,

35

und weitere Substanzen wie

- 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex[®] OCR),
- 5 - 3,3'-(1,4-Phenylendimethylen)-bis-(7,7-dimethyl-2-oxobicyclo-[2.2.1]hept-1-ylmethansulfonsäure sowie ihre Salze (z.B. Mexoryl[®] SX),
- 2,4,6-Trianiolino-(p-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin (z.B. Uvinul[®] T 150),
- 10 - 2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-(2-methyl-3-(1,3,3,3-tetramethyl-1-(trimethylsilyloxy)disiloxanyl)propyl)phenol (z.B. Silatrizole[®]),
- 4,4'-[(6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl)diimino]bis(benzoesäure-2-ethylhexylester) (z.B. Uvasorb[®] HEB),
- 15 - α -(Trimethylsilyl)- ω -[trimethylsilyl]oxy]poly[oxy(dimethyl [und ca. 6% methyl[2-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-1-methylenethyl] und ca. 1,5 % methyl[3-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-propenyl] und 0,1 bis 0,4% (methylhydrogen)silylen]] (n \approx 60) (CAS-Nr. 207 574-74-1),
- 20 - 2,2'-Methylen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol) (CAS-Nr. 103 597-45-1),
- 2,4-bis-[[4-(2-Ethyl-hexyloxy)-2-hydroxyl]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (CAS-Nr. 103 597-45-, 187 393-00-6).

25

Die in der Liste aufgeführten Verbindungen sind nur als Beispiele aufzufassen. Selbstverständlich können auch andere UV-Filter verwendet werden. Diese organischen UV-Filter werden wie auch die Verbindungen

30 der Formel I in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 15 Gew.-% und insbesondere bevorzugt in Mengen von 2 bis 8 Gew.-% je Einzelsubstanz in kosmetische Formulierungen eingearbeitet. Insgesamt enthalten die kosmetischen

35 Zubereitungen üblicherweise bis zu 40 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 25 Gew.-% solcher organischer UV-Filter.

5 Als anorganische UV-Filter sind solche aus der Gruppe der Titandioxide wie z.B. gecoatetes Titandioxid (z.B. Eusolex[®] T-2000, Eusolex[®] T-AQUA), Zinkoxide (z.B. Sachtotec[®]), Eisenoxide oder auch Ceroxide denkbar. Diese anorganischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 10 Gew.-%, in kosmetische Formulierungen eingearbeitet.

10 Werden verschiedene anorganische oder organische UV-Filter eingesetzt, so können diese in nahezu beliebigen Verhältnissen zueinander verwendet werden. Üblicherweise liegen die Verhältnisse der einzelnen Substanzen zueinander im Bereich 1:10 - 10:1, vorzugsweise im Bereich 1:5 - 5:1 und
15 insbesondere bevorzugt im Bereich 1:2 - 2:1. Werden UV-A- neben UV-B- Filtern eingesetzt, so ist es für die meisten Anwendungen von Vorteil, wenn der Anteil an UV-B-Filtern überwiegt und das Verhältnis von UV-A- Filtern : UV-B-Filtern im Bereich 1:1 bis 1:10 liegt.

20 Neben den Verbindungen der Formel I sind als bevorzugte Verbindungen mit UV-filternden Eigenschaften für die kosmetischen Zubereitungen 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxy-phenyl)propan-1,3-dion, 4-Isopropylidibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-
25 methoxybenzophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethyl-cyclohexylsalicylat, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester und gecoatetes Titandioxid zu nennen.

30 Die schützende Wirkung gegen oxidativen Stress bzw. gegen die Einwirkung von Radikalen kann weiter verbessert werden, wenn die Formulierung ein oder mehrere weitere Antioxidantien enthält.

35

Es gibt viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, die verwendet werden können, z.B. Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole, (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Diaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall-) Chelatoren, (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Magnesium-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (z.B. Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, α -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordohydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Quercitin, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO₄), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid).

Mischungen von Antioxidantien sind ebenfalls zur Verwendung in den erfindungsgemäßen kosmetischen Formulierungen geeignet. Bekannte und käufliche Mischungen sind beispielsweise Mischungen enthaltend als
5 aktive Inhaltsstoffe Lecithin, L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. (z.B. Oxynex[®] AP), natürliche Tocopherole, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] K LIQUID), Tocopherol-extrakte aus natürlichen Quellen, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbin-säure und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] L LIQUID), DL- α -Tocopherol,
10 L-(+)-Ascorbylpalmitat, Zitronensäure und Lecithin (z.B. Oxynex[®] LM) oder Butylhydroxytoluol (BHT), L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] 2004),

15 Der Anteil des einen oder der mehreren Antioxidantien in der kosmetischen Formulierung beträgt vorzugsweise von 0,001 bis 5 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,01 bis 2 Gew.% bezogen auf die gesamte Formulierung.

20 Die schützende Wirkung der erfindungsgemäßen kosmetischen Formulierungen gegen UV-Strahlung und/oder oxidativen Stress kann auch verbessert werden, wenn die Formulierung neben den Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus Flavonoiden
25 und Coumaranonen enthält. Als Flavonoide werden die Glykoside von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen (= Flavonolen), Auronen, Isoflavonen und Rotenoiden aufgefaßt [Römpp Chemie Lexikon, Band 9, 1993]. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden hierunter jedoch
30 auch die Aglykone, d.h. die zuckerfreien Bestandteile, und die Derivate der Flavonoide und der Aglykone verstanden. Weiterhin wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung unter dem Begriff Flavonoid auch Anthocyanidin (Cyanidin) verstanden. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden
35 unter Coumaranonen auch deren Derivate verstanden.

Bevorzugte Flavonoide leiten sich von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen, Auronen und Isoflavonen, insbesondere von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen und Auronen, ab.

5 Die Flavonoide sind vorzugsweise ausgewählt aus folgenden Verbindungen: 4,6,3',4'-Tetrahydroxyauron, Quercetin, Rutin, Isoquercetin, Eriodictyol, Taxifolin, Luteolin, Trishydroxyethylquercetin (Troxequercetin), Trishydroxyethylrutin (Troxerutin), Trishydroxyethylisoquercetin (Troxeisoquercetin), Trishydroxyethyluteolin (Troxeluteolin)
10 sowie deren Sulfaten und Phosphaten. Unter den Flavonoiden sind insbesondere Rutin und Troxerutin bevorzugt. Ganz außerordentlich bevorzugt ist Troxerutin.

15 Unter den Coumaranonen ist 4,6,3',4'-Tetrahydroxybenzylcoumaranon-3 bevorzugt.

20 Der Anteil der einen oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus Flavonoiden und Coumaranonen in der kosmetischen Formulierung beträgt vorzugsweise von 0,001 bis 5 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,01 bis 2 Gew.% bezogen auf die gesamte Formulierung.

25 Die erfindungsgemäßen Formulierungen können als weitere Inhaltsstoffe Vitamine enthalten. Bevorzugt sind Vitamine und Vitamin-Derivate ausgewählt aus Vitamin A, Vitamin-A-Propionat, Vitamin-A-Palmitat, Vitamin-A-Acetat, Retinol, Vitamin B, Thiaminchloridhydrochlorid (Vitamin B₁), Riboflavin (Vitamin B₂), Nicotinsäureamid, Vitamin C (Ascorbinsäure),
30 Vitamin D, Ergocalciferol (Vitamin D₂), Vitamin E, DL- α -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Tocopherolhydrogensuccinat, Vitamin K₁, Esculin (Vitamin P-Wirkstoff), Thiamin (Vitamin B₁), Nicotinsäure (Niacin), Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin, (Vitamin B₆), Panthothensäure, Biotin, Folsäure und Cobalamin (Vitamin B₁₂) in den erfindungsgemäßen
35

kosmetischen Formulierungen enthalten, insbesondere bevorzugt Vitamin-A-Palmitat, Vitamin C, DL- α -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Nicotinsäure, Pantothensäure und Biotin.

5 Die erfindungsgemäßen Formulierungen können weiter als Inhaltsstoff auch Ectoin [(S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure] enthalten und bewirken dann einen Schutz von Zellen der Haut, insbesondere einen Schutz der Langerhanszellen. Besonders vorteilhaft
10 sind kosmetische Formulierungen enthaltend Tilirosid und Ectoin.

Durch die Zugabe von 1-(2-Hydroxyaryl)-alkan-1-on-oximen (wie z.B. in der EP 0 149 242 beschrieben) und vorzugsweise von 2-Hydroxy-5-methyl-laurophenonoxim erhält die erfindungsgemäße Formulierung eine
15 vorteilhafte anti-inflammatorische Wirkung. Besonders vorteilhaft sind kosmetische Formulierungen enthaltend Tilirosid und 2-Hydroxy-5-methyl-laurophenonoxim, worin die genannten Substanzen in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 10 bis 10 : 1 enthalten sind.
20 Anwendungsformen derartiger Formulierungen sind z.B. After-Sun-Präparate.

Weiterhin sind auch erfindungsgemäße Formulierungen bevorzugt, die
25 Tilirosid und 4,6,3',4'-Tetrahydroxybenzylcoumaranon-3 enthalten. In diesen Formulierungen sind die genannten Substanzen in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 10 bis 10 : 1 enthalten.

30 In die erfindungsgemäßen Formulierungen können auch weitere Wirkstoffe eingearbeitet werden, z.B.

- Hydroxyectoin [(S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure]
- Wirkstoffe, die zur Wundbehandlung dienen können, wie z.B. Allantoin

35

- Insekt-Repellentien wie z.B. 3-[N-n-butyl-N-acetyl]-aminopropionsäure-ethylester [CAS-Nr. 52304-36-6]
- Sorbit für die Hautpflege [z.B. Karion[®]F flüssig oder Karion[®]FP flüssig]
- Biotin
- 5 - anti-ageing-Produkte wie z.B. Mischungen enthaltend Hydroxyprolin oder Derivate von Hydroxyprolin, z.B. Mischungen enthaltend Lecithin, Hydroxyprolindipalmitat, Sitosterol, Linolsäure, Tocopherol, Natrium-ascorbat, Mannit, Phenoxyethanol, Methylparaben, Ethylparaben,
- 10 Propylparaben, Butylparaben, Wasser [z.B. RonaCare[™] ASC III[®]] oder z.B. Mischungen enthaltend Lecithin, hydroxyliertes Lecithin, L-Hydroxyprolin, Dinatrium Rutinyldisulfat, Phenoxyethanol, Mannit, Magnesiumascorbylphosphat, Methylparaben, Ethylparaben, Propyl-
- 15 paraben, Butylparaben, Sitosterol, Tocopherol, Natriumascorbat, Wasser [z.B. RonaCare[™] VTA]
- Bisabolol.

20 Die Verbindungen der Formel I können in der üblichen Weise in kosmetische Formulierungen eingearbeitet werden. Geeignet sind Formulierungen für eine äußerliche Anwendung, beispielsweise als Creme, Lotion, Gel, oder als Lösung, die auf die Haut aufgesprüht werden kann. Dabei ist es bevorzugt, wenn die Zubereitung mindestens eine Öl-

25 und mindestens eine Wasser-Phase enthält.

Als Anwendungsform der erfindungsgemäßen kosmetischen Formulierungen seien z.B. genannt: Lösungen, Emulsionen, PIT-

30 Emulsionen, Suspensionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Seifen, tensidhaltige Reinigungspräparate, Lotionen, Öle, Puder, Sprays und Aerosole. Weitere Anwendungsformen sind z.B. Sticks, Shampoos und Duschbäder. Zusätzlich zu den Verbindungen der Formel I können der

35 Formulierung beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

5 Vorzuziehende Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Färbemittel, Geruchsverbesserer, Filmbildner, Verdickungsmittel, Feuchthaltemittel.

10 Lösungen und Emulsionen können die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylglykol, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerinfettsäureester, Polyethylenglykole und Fettsäureester des
15 Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die Emulsionen können in verschiedenen Formen vorliegen. So können sie z.B. eine Emulsion oder Mikroemulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O), oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsion,
20 beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), darstellen.

Die kosmetischen Formulierungen können auch als emulgatorfreie, disperse Zubereitungen, vorliegen. Sie können beispielsweise
25 Hydrodispersionen oder Pickering-Emulsionen darstellen.

Die kosmetischen Formulierungen können auch als PIT-Emulsionen oder als Hydrogele vorliegen. Die kosmetischen Formulierungen können auch
30 Liposomen, die beispielsweise Wirkstoffe umschliessen, enthalten.

Suspensionen können die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethanol oder Propylenglykol, Suspensionsmittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbitester und Polyoxyethylensorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminium-
35

metahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

- 5 Pasten, Salben, Gele und Cremes können die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.
- 10 Seifen können die üblichen Trägerstoffe wie Alkalisalze von Fettsäuren, Salze von Fettsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Lanolin, Fettalkohol, Pflanzenöle, Pflanzenextrakte, Glycerin, Zucker oder Gemische dieser Stoffe enthalten.
- 15 Tensidhaltige Reinigungsprodukte können die üblichen Trägerstoffe wie Salze von Fettalkoholsulfaten, Fettalkoholethersulfaten, Sulfobernsteinsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Imidazoliniumderivate, Methyltaurate, Sarkosinate, Fettsäureamidethersulfate, Alkyl-
- 20 amidobetaine, Fettalkohole, Fettsäureglyceride, Fettsäurediethanolamide, pflanzliche und synthetische Öle, Lanolinderivate, ethoxylierte Glycerinfettsäureester oder Gemische dieser Stoffe enthalten.
- 25 Gesichts- und Körperöle können die üblichen Trägerstoffe wie synthetische Öle wie Fettsäureester, Fettalkohole, Silikonöle, natürliche Öle wie Pflanzenöle und ölige Pflanzenauszüge, Paraffinöle, Lanolinöle oder Gemische dieser Stoffe enthalten.
- 30 Puder und Sprays können die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamid-Pulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich
- 35 die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether, enthalten.

Weitere typisch kosmetische Anwendungsformen sind auch Lippenstifte, Lippenpflegestifte, Mascara, Eyeliner, Lidschatten, Rouge, Puder-, Emulsions- und Wachs-Make up sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparate.

5

Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den kosmetischen Formulierungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und käuflich erwerbbar oder können nach bekannten Verfahren synthetisiert werden.

10

Die erfindungsgemäße kosmetische Zubereitung eignet sich besonders zum Schutz menschlicher Haut vor den schädigenden Einflüssen der UV-Anteile im Sonnenlicht, daneben bieten sie auch Schutz gegen Alterungsprozesse der Haut sowie vor oxidativem Stress, d.h. gegen Schädigungen durch Radikale, wie sie z.B. durch Sonneneinstrahlung, Wärme oder andere Einflüsse erzeugt werden. Dabei liegt sie in verschiedenen, für diese Anwendung üblicherweise verwendeten Darreichungsformen vor. So kann sie insbesondere als Lotion oder Emulsion, wie als Creme oder Milch (O/W, W/O, O/W/O, W/O/W), in Form ölig-alkoholischer, ölig-wässriger oder wässrig-alkoholischer Gele bzw. Lösungen, als feste Stifte vorliegen oder als Aerosol konfektioniert sein.

15

20

25

Die Formulierung kann kosmetische Adjuvanzen enthalten, welche in dieser Art von Zubereitungen üblicherweise verwendet werden, wie z.B. Verdickungsmittel, weichmachende Mittel, Befeuchtungsmittel, grenzflächenaktive Mittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Mittel gegen Schaumbildung, Parfüms, Wachse, Lanolin, Treibmittel, Farbstoffe und/oder Pigmente, welche das Mittel selbst oder die Haut färben, und andere in der Kosmetik gewöhnlich verwendete Ingredienzien.

30

35

Man kann als Dispersions- bzw. Solubilisierungsmittel ein Öl, Wachs oder sonstigen Fettkörper, einen niedrigen Monoalkohol oder ein niedriges

Polyol oder Mischungen davon verwenden. Zu den besonders bevorzugten Monoalkoholen oder Polyolen zählen Ethanol, i-Propanol, Propylenglycol, Glycerin und Sorbit.

- 5 Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist eine Emulsion, welche als Schutzcreme oder -milch vorliegt und außer einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I und gegebenenfalls noch weiteren Lichtschutzfiltern Fettalkohole, Fettsäuren, Fettsäureester, insbesondere
- 10 Triglyceride von Fettsäuren, Lanolin, natürliche oder synthetische Öle oder Wachse und Emulgatoren in Anwesenheit von Wasser umfaßt.

- 15 Weitere bevorzugte Ausführungsformen stellen ölige Lotionen auf Basis von natürlichen oder synthetischen Ölen und Wachsen, Lanolin, Fettsäureestern, insbesondere Triglyceriden von Fettsäuren, oder ölig-alkoholische Lotionen auf Basis eines Niedrigalkohols, wie Ethanol, oder eines Glycols, wie Propylenglykol, und/oder eines Polyols, wie Glycerin, und Ölen, Wachsen und Fettsäureestern, wie Triglyceriden von
- 20 Fettsäuren, dar.

- 25 Die erfindungsgemäße kosmetische Zubereitung kann auch als alkoholisches Gel vorliegen, welches einen oder mehrere Niedrigalkohole oder -polyole, wie Ethanol, Propylenglycol oder Glycerin, und ein Verdickungsmittel wie Kieselerde umfaßt. Die ölig-alkoholischen Gele enthalten außerdem natürliches oder synthetisches Öl oder Wachs.

- 30 Die festen Stifte bestehen aus natürlichen oder synthetischen Wachsen und Ölen, Fettalkoholen, Fettsäuren, Fettsäureestern, Lanolin und anderen Fettkörpern.

- 35 Ist eine Zubereitung als Aerosol konfektioniert, verwendet man in der Regel die üblichen Treibmittel, wie Alkane, Fluoralkane und Chlorfluoralkane.

Die kosmetische Formulierung kann auch zum Schutz der Haare gegen photochemische Schäden verwendet werden, um Veränderungen von Farbnancen, ein Entfärben oder Schäden mechanischer Art zu verhindern. In diesem Fall erfolgt geeignet eine Konfektionierung als Shampoo, Lotion, Gel oder Emulsion zum Ausspülen, wobei die jeweilige Formulierung vor oder nach dem Shamponieren, vor oder nach dem Färben oder Entfärben bzw. vor oder nach der Dauerwelle aufgetragen wird. Es kann auch eine Formulierung als Lotion oder Gel zum Frisieren und Behandeln, als Lotion oder Gel zum Bürsten oder Legen einer Wasserwelle, als Haarlack, Dauerwellenmittel, Färbe- oder Entfärbemittel der Haare gewählt werden. Die kosmetische Formulierung kann außer der oder den Verbindungen der Formel I und weiteren UV-Filtern verschiedene, in diesem Mitteltyp verwendete Adjuvantien enthalten, wie grenzflächenaktive Mittel, Verdickungsmittel, Polymere, weichmachende Mittel, Konservierungsmittel, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel, Silikonderivate, Öle, Wachse, Antifettmittel, Farbstoffe und/oder Pigmente, die das Mittel selbst oder die Haare färben oder andere für die Haarpflege üblicherweise verwendete Ingredienzien.

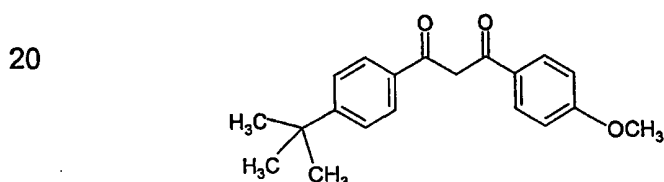
Die erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen können mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem Fachmann wohl bekannt sind.

Zum Schutz der Haut und/oder natürlicher oder sensibilisierter Haare vor Sonnenstrahlen wird auf die Haut oder die Haare eine kosmetische Zubereitung, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I aufgetragen. Als sensibilisierte Haare werden dabei Haare verstanden, welche einer chemischen Behandlung, wie einer Dauerwellenbehandlung, einem Färbe- oder Entfärbeprozess unterzogen worden sind.

Ferner wirken die Verbindungen der Formel I auch stabilisierend auf die Formulierung. Bei der Verwendung in entsprechenden Produkten bleiben

diese daher auch länger stabil und verändern ihr Aussehen nicht. Insbesondere bleibt auch bei längerdauernder Anwendung bzw. längerer Lagerung die Wirksamkeit der Inhaltsstoffe, z.B. Vitamine, erhalten. Dies ist besonders vorteilhaft bei der Zusammensetzungen zum Schutz der Haut gegen die Einwirkung von UV-Strahlen, da diese Kosmetika besonders hohen Belastungen durch die UV-Strahlung ausgesetzt sind.

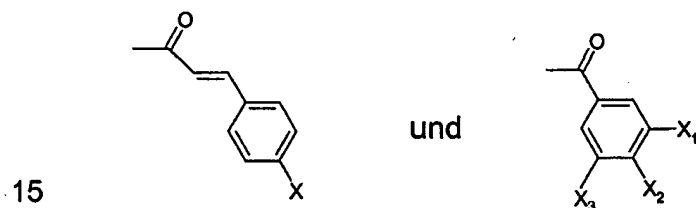
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Stabilisierung von UV-Filtern. Eine bekannte und leistungsfähige Klasse von Lichtschutzfiltersubstanzen wird von den Dibenzoylmethanderivaten gebildet. Nachteilig ist jedoch, dass diese Substanzen sehr leicht durch UV-Licht zersetzt werden und damit ihre schützenden Eigenschaften verlorengehen. Als Beispiel für einen kommerziell erhältlichen Lichtschutzfilter aus dieser Verbindungs-klasse sei das 4-(tert.-Butyl)-4'-methoxydibenzoylmethan angeführt, welches die unten gezeigte Struktur aufweist.



Überraschend hat sich nun gezeigt, dass Verbindungen der Formel I eine sehr gute Stabilisierungswirkung für die Dibenzoylmethane, insbesondere 4-(tert.-Butyl)-4-methoxydibenzoylmethan, aufweisen. Eine besonders hohe Stabilisierungswirkung wurde für Tilirosid gefunden. Hierbei kann Tilirosid als Reinsubstanz oder in Form eines Pflanzenextrakts zur Stabilisierung verwendet werden. In einer bevorzugten Ausführungsform wird Tilirosid in der Form eines Pflanzenextrakts, eines aufgereinigten Pflanzenextrakts oder in Form der aus dem Pflanzenextrakt hergestellten Reinsubstanz verwendet. Somit ist es nun möglich Lichtschutzmittel unter Verwendung von Dibenzoylmethanen herzustellen, die auch bei längerer Sonneneinwirkung, beispielsweise während eines mehrstündigen

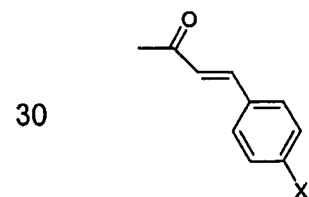
Sonnenbades, keine oder nur eine geringe Verringerung der Schutzwirkung gegen UV-Strahlen aufweisen.

5 Weiterhin Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I aus Anspruch 1 mit der Massgabe, dass an ein oder mehrere Hydroxygruppen der in den Substituenten Z_1 bis Z_{10} genannten Reste jeweils unabhängig voneinander Sulfat oder Phosphat gebunden ist, wenn Z_5 ein Mono- oder Oligoglykosidrest ist, an den jeweils über eine Gruppe
10 -O- ein oder mehrere Reste gebunden sind, die ausgewählt sind aus



worin X, X_1 , X_2 und X_3 jeweils unabhängig voneinander die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen. Falls einer oder mehrere der Reste X, X_1 , X_2 und X_3 OH bedeuten, können die genannten Sulfat- oder
20 Phosphatgruppen auch an eine oder mehrere dieser Hydroxygruppen gebunden sein. Diese Verbindungen der Formel I werden im folgenden auch als Verbindungen der Formel I* bezeichnet.

25 In einer bevorzugten Ausführungsform ist Z_5 in den Verbindungen der Formel I* ein Mono- oder Oligoglykosidrest, an den jeweils über eine Gruppe -O- ein oder mehrere Reste



gebunden sind, worin X OH, CH_3COO , einen Alkoxyrest mit 1 bis 8 C-Atomen oder einen Monoglykosidrest bedeutet, und worin in den
35 genannten Verbindungen an ein oder mehrere Hydroxygruppen der in den Substituenten Z_1 bis Z_{10} genannten Reste jeweils unabhängig voneinander

Sulfat gebunden ist. Falls X OH bedeutet, kann die genannte Sulfatgruppe auch an diese Hydroxygruppe gebunden sein.

5 Unter diesen Verbindungen ist insbesondere sulfatisiertes Tilirosid bevorzugt, also Tilirosid, das dadurch gekennzeichnet ist, dass an eine oder an mehrere Hydroxygruppen Sulfat gebunden ist.

10 Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, eignen sich auch als Arzneimittel, z.B. in pharmazeutischen Formulierungen, wobei ihre obengenannten vorteilhaften Wirkungen, insbesondere als Radikalfänger und/oder Antioxidationsmittel, ausgenutzt werden. Sie wirken dabei z.B. unterstützend oder substituierend zu natürlichen Mechanismen, welche
15 Radikale im Körper abfangen. Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, können in bestimmten Fällen z.B. auch zur Verhütung bestimmter Krebsarten angewendet werden.

20 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger-
25 oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

30 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I, insbesondere der Formel I*, und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

35 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B.

orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Dabei werden die Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt.

Die pharmazeutischen Formulierungen enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, können mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem Fachmann wohl bekannt sind.

5 Die vorteilhaften Eigenschaften der Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, können z.B. auch bei ihrer Verwendung in Nahrungsmitteln oder als Nahrungsergänzungsmittel oder als "functional food" ausgenutzt werden. Beispielsweise können die Verbindungen der
10 Formel I, insbesondere der Formel I*, die weiterhin in dem Nahrungsmittel, dem Nahrungsergänzungsmittel oder dem "functional food" enthaltenen Verbindungen oder auch den Organismus vor Oxidation bzw. vor der Einwirkung von Radikalen schützen.

15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft Nahrungsmittel, die mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, angereichert worden sind sowie Nahrungsergänzungsmittel, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*,
20 enthalten.

Die weiteren zu Nahrungsmitteln ausgeführten Erläuterungen gelten sinngemäß auch für Nahrungsergänzungsmittel und für "functional food".
25 Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, angereichert werden können, umfassen alle Materialien, die für den Verzehr durch Tiere oder für den Verzehr durch Menschen geeignet sind, beispielsweise Vitamine und Provitamine davon, Fette, Mineralien oder
30 Aminosäuren. Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, angereichert werden können, sind beispielsweise auch Nahrungsmittel, die aus einer einzigen natürlichen Quelle stammen, wie z.B. Zucker,
35 ungesüßter Saft, Nektar oder Püree von einer einzigen Pflanzenspezies, wie z.B. ungesüßter Apfelsaft (z.B. auch eine Mischung verschiedener

Sorten Apfelsaft), Grapefruitsaft, Orangensaft, Apfelkompott, Aprikosennektar, Tomatensaft, Tomatensauce, Tomatenpüree, usw.. Weitere Beispiele für Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, angereichert werden können, sind Korn oder Getreide einer einzigen Pflanzenspezies und Materialien, die aus derartigen Pflanzenspezies hergestellt werden, wie z.B. Getreidesirup, Roggenmehl, Weizenmehl oder Haferkleie. Auch Mischungen von derartigen Nahrungsmitteln sind geeignet, um nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, angereichert zu werden, beispielsweise Multivitaminpräparate, Mineralstoffmischungen oder gezuckerter Saft. Als weitere Beispiele für Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, angereichert werden können, seien Nahrungsmittelzubereitungen, beispielsweise zubereitete Zerealien, Gebäck, Mischgetränke, speziell für Kinder zubereitete Nahrungsmittel wie Joghurt, Diätnahrungsmittel, kalorienarme Nahrungsmittel oder Tierfutter genannt.

Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, angereichert werden können, umfassen somit alle genießbaren Kombinationen von Kohlehydraten, Lipiden, Proteinen, anorganischen Elementen, Spurenelementen, Vitaminen, Wasser und aktiven Metaboliten von Pflanzen und Tieren.

Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, angereichert werden können sowie die Nahrungsergänzungsmittel, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, enthalten, werden vorzugsweise oral angewendet, z.B. in Form von

Essen, Pillen, Tabletten, Kapseln, Pulver, Syrops, Lösungen oder Suspensionen.

5 Die mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I, insbesondere der Formel I*, angereicherten Nahrungsmittel können mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem Fachmann wohl bekannt sind.

10 Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung in weitestem Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keinesfalls als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

15 Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen und Veröffentlichungen sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

20 Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen. Sie sind jedoch keinesfalls als limitierend zu betrachten.

25 Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den kosmetischen Formulierungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und käuflich erhältlich oder können nach bekannten Methoden synthetisiert werden.

30 Die INCI-Namen der verwendeten Rohstoffe sind wie folgt (die INCI-Namen werden definitionsgemäß in Englischer Sprache angegeben):

35

| | <u>Rohstoff</u> | <u>INCI-Name</u> |
|----|-------------------|--|
| | Abil WE 09 | Polyglyceryl-4-Isostearate, Cetyl |
| 5 | Antaron V-220 | Dimethicone Copolyol, Hexyl Laurate |
| | Arlacel 80 | PVP/Eicosene Copolymer |
| | Arlacel 165 V | Sorbitan Oleate |
| | Avocadoöl | Glyceryl Stearate, PEG-100 Stearate |
| 10 | Bienenwachs | Persea Gratissima |
| | Biobase™ EP | Beeswax |
| | Carbopol ETD 2050 | Glyceryl Stearate, Cetearyl Alcohol, Sodium Stearoyl Lactylate, Lecithin |
| 15 | Cetiol V | Carbomer |
| | Cetylalkohol | Decyl Oleate |
| | Cetylisononanoat | Cetyl Alcohol |
| | Cutina HR | Cetyl Isononanoate |
| 20 | Dimeticon | Hydrogenated Castor Oil |
| | Eusolex® 232 | Dimethicone |
| | Eusolex® 2292 | Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid |
| | Eusolex® 6300 | Octyl Methoxycinnamate, BHT |
| | Eusolex 8300 | 4-Methylbenzylidene Camphor |
| 25 | Eusolex® 9020 | 4-Methylbenzylidene |
| | Eusolex® HMS | Butyl Methoxydibenzoylmethane |
| | Eusolex T-Aqua | Homosalate |
| 30 | | Aqua (Water), Titanium Dioxide, Alumina, Sodium Metaphosphate, Phenoxyethanol, Sodium Methyl- paraben |
| | Eutanol G | Octyldodecanol |
| | Germaben II | Propylene Glycol, Diazolidinyl Urea, Methylparaben, Propylparaben |
| 35 | | |

| | <u>Rohstoff</u> | <u>INCI-Name</u> |
|----|-----------------------------|--|
| | Germaben II-E | Propylene Glycol, Diazolidinyl Urea, Methylparaben, Propylparaben |
| 5 | Glycerin | Glycerin |
| | Glycerin (87%) | Glycerin |
| | Glycerin (87% reinst) | Glycerin |
| | Glycerin, wasserfrei | Glycerin |
| 10 | Hetester PHA | Propylene Glycol Isoceteth-3 Acetate |
| | Hexyllaurat | Hexyl Laurate |
| | Imwitor 960 K Schuppen | Glyceryl Stearate SE |
| | Isolan PDI | Diisostearoyl Polyglyceryl-3-Diisostearat |
| 15 | Isopropylmyristat | Isopropyl Myristate |
| | Isopropylpalmitat | Isopropyl Palmitate |
| | Jojobaöl | Buxus Chinensis (Jojoba Oil) |
| | Karion F flüssig | Sorbitol |
| | Keltrol RD | Xanthan Gum |
| 20 | Magnesiumsulfat | Magnesium Sulfate |
| | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | Magnesium Sulfate |
| | Methyl-4-hydroxybenzoat | Methylparaben |
| | Miglyol 812 | Caprylic/Capric Triglyceride |
| 25 | Miglyol 812 N | Caprylic/Capric Triglyceride |
| | Miglyol 812, Neutralöl | Caprylic/Capric Triglyceride |
| | Mirasil CM5 | Cyclomethicone |
| | Mirasil DM 350 | Dimethicone |
| 30 | Montanov 68 | Cetearyl Alcohol, Cetearyl Glucoside |
| | Natriumchlorid | Sodium Chloride |
| | Natronlauge, 10%ig | Sodium Hydroxide |
| 35 | | |

- 54 -

| | <u>Rohstoff</u> | <u>INCI-Name</u> |
|----|--|---|
| | Oxynex®K | PEG-8, Tocopherol, Ascorbyl Palmitate, Ascorbic Acid, Citric Acid |
| 5 | Panthenol-D | Panthenol |
| | Paracera M | Microwax |
| | Paraffinöl, fl. | Mineral Oil |
| | Parfümöl TND-2417 | Parfum |
| 10 | Pemulen TR-1 | Acrylates/C ₁₀₋₃₀ Alkyl Acrylate Crosspolymer |
| | Pemulen® TR-2 | Acrylates/C ₁₀₋₃₀ Alkyl Acrylate Crosspolymer |
| 15 | Performa® V 825 | Synthetic Wax |
| | Polyglyceryl-2-Dipolyhydroxy- stearat | Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate |
| | Prisorine 2021 | Isopropyl Isostearate |
| 20 | Propandiol-1,2 | Propylene Glycol |
| | Propyl-4-hydroxybenzoat | Propylparaben |
| | Rhodicare S | Xanthan Gum |
| | RonaCare™ ASC III | Aqua, Lecithin, Dipalmitoyl Hydroxyproline, Phenoxyethanol, Tall Oil Sterol, Linoleic Acid, Tocopherol, Sodium Ascorbate, Mannitol, Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Butylparaben |
| 25 | | |
| 30 | RonaCare™ Bisabolol | Bisabolol |
| | RonaCare™ Ectoin | Ectoin |
| | RonaCare™ LPO | Lauryl p-Cresol Ketoxime |
| | RonaCare™ Tocopherolacetat | Tocopheryl Acetate |
| 35 | Sepigel 305 | Polyacrylamide, C ₁₃₋₁₄ Isoparaffin, Laureth-7 |

| | <u>Rohstoff</u> | <u>INCI-Name</u> |
|----|--------------------------------|---|
| 5 | SFE 839 | Cyclopentasiloxane, Dimethicone/ Vinylmethicone Crosspolymer |
| | Shea Butter | Shea Butter |
| | Steareth-2 | Steareth-2 |
| | Steareth-10 | Steareth-10 |
| 10 | Stearinsäure | Stearic Acid |
| | DL- α -Tocopherolacetat | Tocopherol Acetate |
| | Triethanolamin | Triethanolamine |
| | Triethanolamin reinst | Triethanolamine |
| 15 | Wasser, demineralisiert | Aqua (Water) |
| | Zinkstearat | Zinc Stearate |

20 Beispiele

Beispiel A

Herstellung von sulfatisiertem Tilirosid, Natriumsalz

25

29,7 g Tilirosid (50 mmol) werden unter Rühren mit 200 ml Wasser und 19,4 g 32%iger Natronlauge (155,2 mmol) versetzt. Anschließend wird 19,9 g Pyridinsulfon (125 mmol) zugegeben und der pH-Wert durch Zugabe von 32%iger Natronlauge auf pH-Wert 8 eingestellt. Der Reaktionsansatz wird 12 h unter N₂ gerührt, danach filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck auf 50 g eingeeengt (T = 60 °C; p = 100 mbar). Zu dem eingeeengten Filtrat werden 250 ml Methanol innerhalb von 1 h zugetropft und der ausgefallene Feststoff (Natriumsulfat) abfiltriert. Nach 35 dem Trocknen wird sulfatisiertes Tilirosid, Natriumsalz erhalten.

Beispiel 1**Lotion (W/O) zum Auftragen auf die Haut**

5

| | <u>Gew. %</u> |
|--|---------------|
| A Polyglyceryl-2-dipolyhydroxystearat | 5,0 |
| Bienenwachs | 0,5 |
| 10 Zinkstearat | 0,5 |
| Hexyllaurat | 9,0 |
| Cetylisononanoat | 6,0 |
| Shea Butter | 0,5 |
| 15 DL- α -Tocopherolacetat | 1,0 |
| Tilirosid | 0,5 |
| B Glycerin | 5,0 |
| Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 1,0 |
| 20 Konservierungsmittel | q.s. |
| Wasser, demineralisiert | ad 100 |

Herstellung

25

Phase A wird auf 75°C und Phase B auf 80°C erwärmt. Unter Rühren wird Phase B langsam zu Phase A gegeben. Nach dem Homogenisieren wird unter Rühren abgekühlt. Bei einer Temperatur von 40°C werden Parfümstoffe zugegeben.

30

Als Konservierungsmittel werden verwendet:

0,05 % Propyl-4-hydroxybenzoat

0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat

35

Beispiel 2**Lotion (W/O) zum Auftragen auf die Haut**

| | | |
|----|--|---------------------|
| 5 | | <u>Gew.%</u> |
| | A | |
| | Polyglyceryl-2-dipolyhydroxystearat | 5,0 |
| | Bienenwachs | 0,5 |
| | Zinkstearat | 0,5 |
| 10 | Hexyllaurat | 9,0 |
| | Cetylisononanoat | 6,0 |
| | Shea Butter | 0,5 |
| | DL- α -Tocopherolacetat | 1,0 |
| 15 | B | |
| | sulfatisiertes Tilirosid, Natriumsalz (Beispiel A) | 1,0 |
| | Glycerin | 5,0 |
| | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 1,0 |
| | Konservierungsmittel | q.s. |
| 20 | Wasser, demineralisiert | ad 100 |

Herstellung

Phase A wird auf 75°C und Phase B auf 80°C erwärmt. Unter Rühren wird Phase B langsam zu Phase A gegeben. Nach dem Homogenisieren wird unter Rühren abgekühlt. Bei einer Temperatur von 40°C werden Parfümstoffe zugegeben.

Als Konservierungsmittel werden verwendet:
 0,05 % Propyl-4-hydroxybenzoat
 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat

Beispiel 3**Sonnenschutzspray (O/W)**

| | | | <u>Gew. %</u> |
|----|--|-----|---------------|
| 5 | A | | |
| | Eusolex 9020 | (1) | 2,0 |
| | Eusolex [®] HMS | (1) | 7,0 |
| | Steareth-2 | | 0,4 |
| | Steareth-10 | | 0,8 |
| 10 | Permulen [®] TR-2 | (2) | 0,18 |
| | Hetester PHA | (3) | 5,0 |
| | Performa [®] V 825 | (4) | 0,8 |
| | Dimeticon | | 1,0 |
| 15 | Oxynex [®] K | (1) | 0,1 |
| | B | | |
| | sulfatisiertes Tiliroxid, Natriumsalz (Beispiel A) | | 1,0 |
| | Eusolex [®] 232 | (1) | 1,0 |
| 20 | Triethanolamin | (1) | 0,9 |
| | Propandiol-1,2 | (1) | 2,0 |
| | Wasser, demineralisiert | | ad 100 |

Herstellung

25

Phase A

Die Bestandteile der Phase A mit Ausnahme von Permulen[®]TR-2 werden zusammengegeben und auf 80°C erwärmt. Anschließend wird das Permulen[®]TR-2 unter Rühren zugegeben.

30

Phase B

Das Wasser wird mit dem Triethanolamin vermischt und anschließend Eusolex[®]232 unter Rühren zugegeben. Sobald sich alles gelöst hat,

35

werden die weiteren Bestandteile der Phase B zugegeben und anschließend die Mischung auf 80°C erwärmt.

Herstellung des Sonnenschutzmittels

- 5 Zur Phase A wird unter Rühren langsam die Phase B gegeben. Nach dem Homogenisieren wird unter Rühren abgekühlt.

Als Konservierungsmittel werden verwendet:

- 10 0,05 % Propyl-4-hydroxybenzoat
0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat

Bezugsquellen

- 15 (1) Merck KGaA
(2) BF Goodrich
(3) Bernel
(4) New Phase

20

Beispiel 4

Sonnenschutzcreme (O/W)

25

| | | <u>Gew. %</u> |
|----|------------------------|---------------|
| | A Eusolex® 2292 | (1) 4,0 |
| | Eusolex® 9020 | (1) 1,0 |
| 30 | Eusolex® 6300 | (1) 1,0 |
| | Stearinsäure | (1) 2,5 |
| | Imwitor 960 K Schuppen | (2) 1,0 |
| | Antaron V-220 | (3) 2,0 |
| | Cetylalkohol | (1) 0,3 |
| 35 | Miglyol 812 N | (4) 5,5 |

- 60 -

| | | | |
|----|--------------------------------|-----|--------|
| | Jojobaöl | (5) | 2,0 |
| | Pemulen TR-1 | (6) | 0,25 |
| | Tilirosid | (1) | 1,0 |
| 5 | B Glycerin, wasserfrei | (1) | 3,0 |
| | Propyl-4-hydroxybenzoat | (1) | 0,1 |
| | Methyl-4-hydroxybenzoat | (1) | 0,2 |
| | Keltrol RD | | 0,4 |
| 10 | Wasser, demineralisiert | | ad 100 |
| | C Triethanolamin reinst | (1) | 0,9 |
| 15 | D SFE 839 | (7) | 5,0 |
| | Arlacel 80 | (8) | 0,3 |

Herstellung

20 Phase A wird gemischt und auf 75°C erhitzt. Phase B wird gemischt und auf 70°C erhitzt. Anschliessend wird Phase A zu Phase B gegeben, das Gemisch homogenisiert und unter Rühren auf 45 °C abgekühlt. Danach werden Phase C und Phase D unter Rühren zugegeben.

25 Bezugsquellen

- (1) Merck KGaA
 (2) Condea Chemie GmbH
 (3) ISP Global Technologies
 30 (4) Condea Chemie GmbH
 (5) Gustav Heess GmbH
 (6) BF Goodrich GmbH
 (7) GE Silicones Holland
 (8) Uniqema
 35

Beispiel 5**Lotion (W/O) zum Auftragen auf die Haut**

5

| | | <u>Gew. %</u> |
|----|---|---------------|
| | A 4,6,3',4'-Tetrahydroxybenzylcoumaranon-3 | 1,0 |
| | Polyglyceryl-2-Dipolyhydroxystearat | 5,0 |
| 10 | Bienenwachs | 0,5 |
| | Zinkstearat | 0,5 |
| | Hexyllaurat | 9,0 |
| | Cetylisononanoat | 6,0 |
| 15 | Shea Butter | 0,5 |
| | DL- α -Tocopherolacetat | 1,0 |
| | Tilirosid | 1,0 |
| 20 | B Glycerin | 5,0 |
| | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 1,0 |
| | Konservierungsmittel | q.s. |
| | Wasser, demineralisiert | ad 100 |

25

Herstellung

Phase A wird auf 75°C und Phase B auf 80°C erwärmt. Unter Rühren wird Phase B langsam zu Phase A gegeben. Nach dem Homogenisieren wird unter Rühren abgekühlt. Bei einer Temperatur von 40°C werden

30

Parfümstoffe zugegeben.

Als Konservierungsmittel werden verwendet:

0,05 % Propyl-4-hydroxybenzoat

0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat

35

Beispiel 6**O/W After Sun Lotion**

5

| | | <u>Gew. %</u> |
|----|----------------------------------|---------------|
| | A RonaCare™ Bisabolol | (1) 0,3 |
| | Montanov 68 | (2) 4,0 |
| 10 | Miglyol 812, Neutralöl | (3) 12,0 |
| | Mirasil CM5 | (4) 2,0 |
| | Mirasil DM 350 | (4) 1,0 |
| | Tillirosid | 1,0 |
| 15 | B Wasser, demineralisiert | ad 100 |
| | Glycerin (87% reinst) | (1) 3,0 |
| | Konservierungsmittel | q.s. |
| 20 | RonaCare™ Ectoin | (1) 1,0 |
| | C Rhodicare S | (4) 0,5 |

Herstellung

25

Phasen A und B werden getrennt auf 75°C erhitzt. Phase C wird bei 75°C unter Rühren langsam zu Phase B zugegeben und es wird gerührt, bis eine homogene Mischung entsteht. Anschließend wird Phase A zu der Mischung B/C gegeben und homogenisiert. Unter Rühren wird die

30

Als Konservierungsmittel werden verwendet:

0,05 % Propyl-4-hydroxybenzoat

0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat

35

Bezugsquellen

- 5
- (1) Merck KGaA
 - (2) Seppic
 - (3) Condea Chemie GmbH
 - (4) Rhodia GmbH

Beispiel 7

10

Sonnenschutzlotion (W/O)

| | | | <u>Gew.%</u> |
|----|-------------------------------|-----|--------------|
| 15 | A Eusolex 8300 | (1) | 4,0 |
| | Eusolex 2292 | (1) | 7,0 |
| | Abil WE 09 | (2) | 5,0 |
| | Jojobaöl | (3) | 3,0 |
| | Cetiol V | (4) | 3,0 |
| 20 | Prisorine 2021 | (5) | 2,0 |
| | Paracera M | | 1,0 |
| | Miglyol 812, Neutralöl | (6) | 3,0 |
| | Propyl-4-hydroxybenzoat | (1) | 0,05 |
| 25 | Tilirosid | | 1,0 |
| | B Eusolex T-Aqua | (1) | 16,0 |
| | Glycerin (87% reinst) | (1) | 2,0 |
| 30 | Natriumchlorid | (1) | 0,4 |
| | RonaCare TM Ectoin | (1) | 1,0 |
| | Wasser, demineralisiert | | ad 100 |
| | Methyl-4-hydroxybenzoat | (1) | 0,15 |

35

Herstellung

Phase B wird auf 80°C und Phase A wird auf 75°C erhitzt. Phase B wird langsam in Phase A eingerührt. Das Gemisch wird homogenisiert und unter Rühren abgekühlt.

5

Bezugsquellen

- (1) Merck KGaA
- (2) Goldschmidt AG
- 10 (3) Gustav Heess GmbH
- (4) Cognis GmbH
- (5) Uniqema
- (6) Condea Chemie GmbH

15

Beispiel 8

20 Aus folgenden Komponenten wird eine Creme (O/W), enthaltend Ectoin, hergestellt:

| | | <u>Gew. %</u> |
|----|--------------------------------|---------------|
| | A Paraffin, dünnflüssig | (1) 8,0 |
| 25 | Isopropylmyristat | (1) 4,0 |
| | Mirasil CM5 | (2) 3,0 |
| | Stearinsäure | (1) 3,0 |
| | Arlacel 165 V | (3) 5,0 |
| 30 | Tilirosid | 1,0 |
| | B Glycerin (87%) | (1) 3,0 |
| | Germaben II | (4) 0,5 |
| 35 | Wasser, demineralisiert | ad 100 |

C RonaCare™ Ectoin

(1)

1,0

Herstellung

5 Zunächst werden die Phasen A und B getrennt auf 75°C erwärmt. Danach wird Phase A unter Rühren langsam zu Phase B gegeben und solange gerührt, bis eine homogene Mischung entsteht. Nach Homogenisierung der Emulsion wird unter Rühren auf 30°C abgekühlt. Anschließend wird auf 35°C erwärmt, die Phase C zugegeben und bis zur Homogenität gerührt.

Bezugsquellen

- 15 (1) Merck KGaA
(2) Rhodia
(3) Uniqema
(4) ISP

20

Beispiel 9**Topische Zusammensetzung als W/O-Emulsion**

25

Gew.%

| | | |
|-------------------|-----|------|
| A Isolan PDI | (2) | 3,0 |
| Paraffinöl, fl. | (1) | 17,0 |
| Isopropylmyristat | | 5,0 |
| 30 Bienenwachs | | 0,2 |
| Cutina HR | (2) | 0,3 |
| Tilirosid | | 1,0 |

35

| | | | |
|---|----------------------------------|-----|--------|
| 5 | B Wasser, demineralisiert | | ad 100 |
| | Glycerin (87%) | | 4,0 |
| | Magnesiumsulfat | | 1,0 |
| | Germaben II-E | (3) | 1,0 |
| | C RonaCare™ LPO | (1) | 2,0 |

Herstellung

10 Die Phasen A und B werden auf 75°C erwärmt. Phase B wird unter Rühren zu Phase A gegeben. Anschließend wird das Gemisch bei 9000upm 2 Min. mit dem Turrax homogenisiert. Das erhaltene Gemisch wird auf 30 bis 35°C abgekühlt, und C wird eingerührt.

15

Bezugsquellen

- (1) Merck KGaA
 (2) Goldschmidt AG
 (3) ISP
- 20

Beispiel 10**After-Sun-Lotion (O/W)**

25

| | | | <u>Gew. %</u> |
|----|----------------------|-----|---------------|
| 30 | A Biobase™ EP | (4) | 4,5 |
| | Isopropylpalmitat | (1) | 3,0 |
| | Cetiol V | (1) | 2,5 |
| | Miglyol 812 | (2) | 9,0 |
| | Carbopol ETD 2050 | (3) | 0,3 |
| | RonaCare™ LPO | (2) | 1,0 |
| | Tilirosid | | 1,0 |

35

| | | | |
|---|----------------------------------|-----|--------|
| | B Wasser, demineralisiert | | ad 100 |
| | Glycerin (87% reinst) | (2) | 3,0 |
| | Konservierungsmittel | | q.s. |
| 5 | C Natronlauge, 10%ig | (2) | |

Herstellung

10 Die Phasen A und B werden getrennt auf 70°C erwärmt. Anschliessend wird Phase B unter Rühren zu Phase A gegeben. Danach wird das Gemisch homogenisiert, mit Natronlauge neutralisiert und unter Rühren abgekühlt.

15 Als Konservierungsmittel werden verwendet:
0,05 % Propyl-4-hydroxybenzoat
0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat

Bezugsquellen

- 20 (1) Cognis GmbH
(2) Merck KGaA
(3) BF Goodrich GmbH
(4) Tri-K Industries, Inc.

25

30

35

Beispiel 11**Hautpflegegel (O/W)**

| | | | |
|----|----------|----------------------------|----------------------|
| 5 | | | <u>Gew. %</u> |
| | A | Eusolex® 6300 | (1) 1,0 |
| | | RonaCare™ Tocopherolacetat | (1) 1,0 |
| | | Avocadoöl | (2) 5,0 |
| 10 | | Jojobaöl | (2) 5,0 |
| | | Miglyol 812 N | (3) 3,0 |
| | | Eutanol G | (4) 5,0 |
| | | Sepigel 305 | (5) 3,0 |
| 15 | | Tilirosid | (1) 0,5 |
| | B | Wasser, demineralisiert | ad 100 |
| | | Karion F flüssig | (1) 5,0 |
| 20 | | Panthenol-D | (6) 1,0 |
| | C | RonaCare™ ASC III | (1) 4,0 |
| | | Parfümöl TND-2417 | (7) 0,1 |
| | | Konservierungsmittel | q.s. |

25

Herstellung

Die Phasen A und B werden separat vorgelöst. Anschliessend wird Phase B unter Rühren zu Phase A gegeben und nach und nach die Bestandteile der Phase C zugefügt.

30

Als Konservierungsmittel werden verwendet:

0,05 % Propyl-4-hydroxybenzoat

0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat

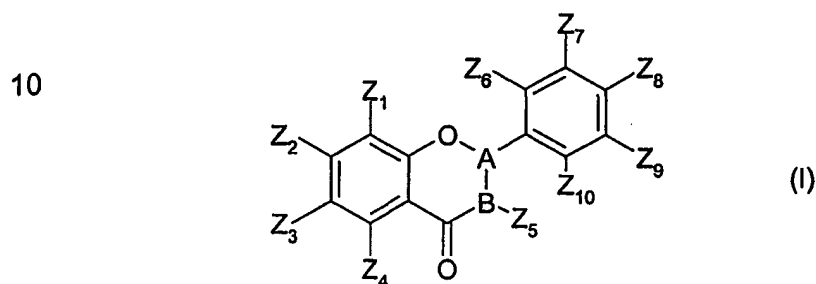
35

Bezugsquellen

- 5
- (1) Merck KGaA
 - (2) Gustav Heess GmbH
 - (3) Condea Chemie GmbH
 - (4) Cognis GmbH
 - (5) Interogana GmbH
 - (6) Hoffmann-La Roche AG
 - (7) Takasago
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

Patentansprüche

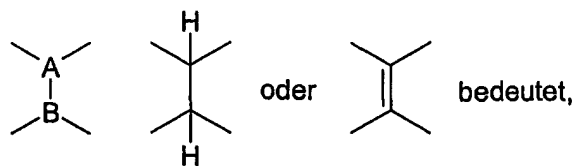
1. Kosmetische Formulierung, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine oder mehrere Verbindungen der Formel I enthält



worin

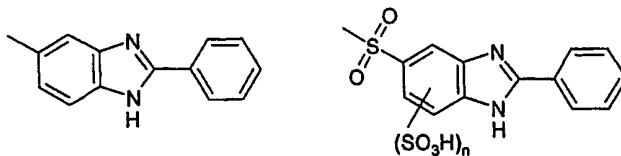
Z₁ bis Z₄ und

Z₆ bis Z₁₀ jeweils unabhängig voneinander H, OH, CH₃COO, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Mono- oder Oligoglykosidreste bedeuten und wobei die Alkoxy- und Hydroxyalkoxygruppen verzweigt und unverzweigt sein und 1 bis 18 C-Atome aufweisen können,

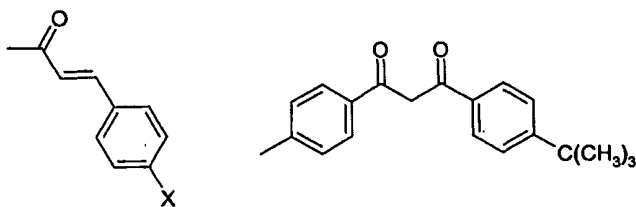


Z₅ ein Mono- oder Oligoglykosidrest ist, wobei an diesen Glykosidrest jeweils über eine Gruppe -O- mindestens ein Rest gebunden ist, der ausgewählt ist aus

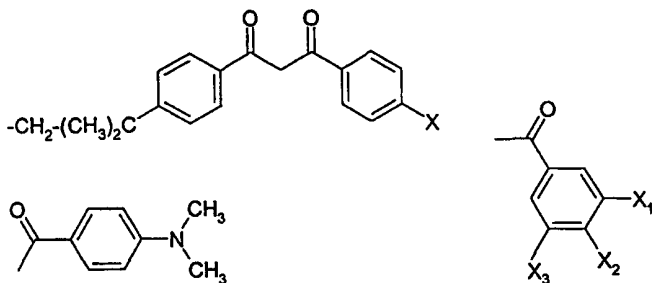
5



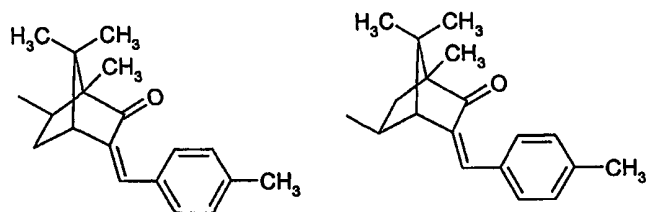
10



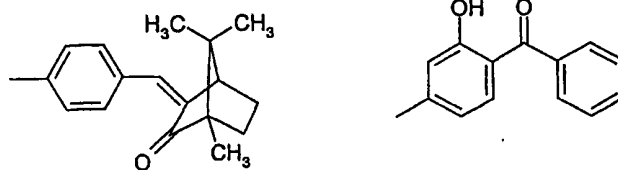
15



20



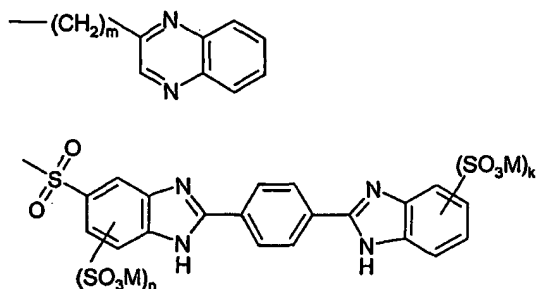
25



30



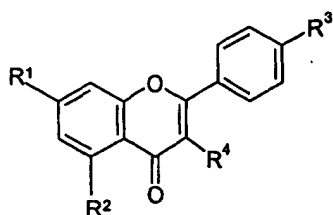
35



worin X, X₁, X₂ und X₃ jeweils unabhängig voneinander OH, CH₃COO, einen Alkoxyrest mit 1 bis 8 C-Atomen oder einen Monoglykosidrest bedeuten, n 0, 1, 2 oder 3, m 0 oder 1, k 0, 1, 2, 3 oder 4 und M H, Na oder K ist, und

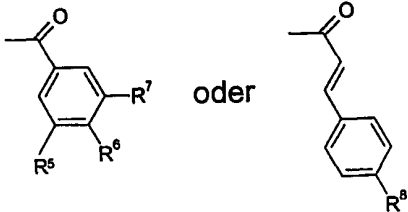
worin ein oder mehrere Wasserstoffatome in den OH-Gruppen der in den Substituenten Z₁ bis Z₁₀ genannten Glykosidreste jeweils unabhängig voneinander auch durch Acetyl oder durch Alkylreste mit 1 bis 8 C-Atomen ersetzt sein können und wobei an ein oder mehrere Hydroxygruppen der in den Substituenten Z₁ bis Z₁₀ genannten Reste jeweils unabhängig voneinander auch Sulfat oder Phosphat gebunden sein kann.

2. Kosmetische Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel I ausgewählt sind aus den Verbindungen der Formel IA



IA

worin

- 5 R^1, R^2
und R^3 jeweils unabhängig voneinander OH, CH_3COO ,
einen Alkoxyrest mit 1 bis 8 C-Atomen oder einen
Monoglykosidrest bedeuten,
- 10 R^4 ein Mono- oder Diglykosidrest ist, wobei an den
Glykosidrest jeweils über eine Gruppe -O-
mindestens eine Gruppe ausgewählt aus
- 15
- 20
- 

oder
- gebunden ist,
- 25 $R^5, R^6,$
 R^7 und R^8 jeweils unabhängig voneinander die Bedeutung
der Reste R^1 bis R^3 besitzen, und

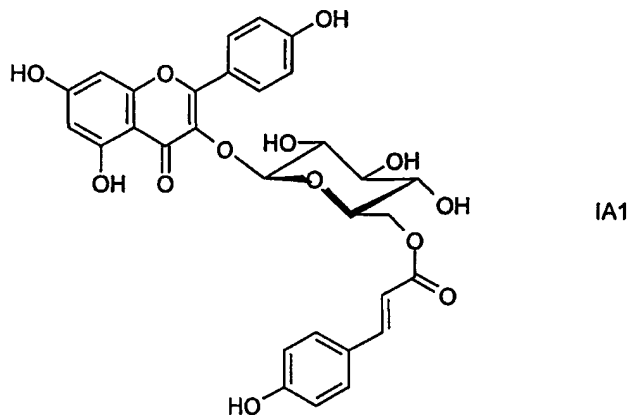
30 worin ein oder mehrere Wasserstoffatome in den OH-Gruppen des oder
der Glykosidreste jeweils unabhängig voneinander auch durch Acetyl oder
durch Alkylreste mit 1 bis 8 C-Atomen ersetzt sein können und wobei an
ein oder mehrere Hydroxygruppen der Verbindungen der Formel IA jeweils
unabhängig voneinander auch Sulfat oder Phosphat gebunden sein kann.

3. Kosmetische Formulierung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel IA ausgewählt sind aus den Verbindungen der Formeln IA1 und IA2

5

10

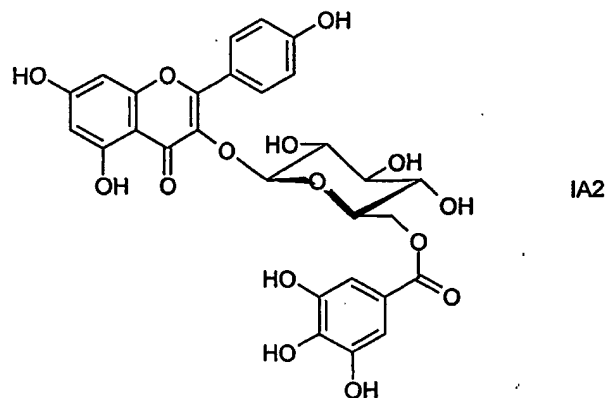
15



IA1

20

25



IA2

4. Kosmetische Formulierung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Verbindung der Formel IA1 enthält.

30

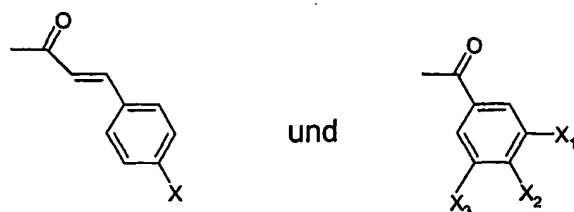
35

5. Kosmetische Formulierung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel IA1 in der Form eines Pflanzenextrakts, eines aufgereinigten Pflanzenextrakts oder in Form der aus dem Pflanzenextrakt hergestellten Reinsubstanz zur Herstellung der kosmetischen Formulierung verwendet worden ist.
6. Kosmetische Formulierung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Pflanzenextrakt 5 bis 90 Gew.% der Verbindung der Formel IA1 enthält.
7. Kosmetische Formulierung nach einem der Ansprüche 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Pflanzenextrakt durch Extraktion der Pflanze *Sida glaziovii* gewonnen worden ist.
8. Kosmetische Formulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die eine oder die mehreren Verbindungen der Formel I von 0,001 bis 20 Gew.% in der kosmetischen Formulierung enthalten sind.
9. Kosmetische Formulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie weitere UV-Filter enthält.
10. Kosmetische Formulierung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der weitere UV-Filter ausgewählt ist aus Dibenzoylmethan und Derivaten des Dibenzoylmethans.
11. Kosmetische Formulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie weitere Antioxidantien enthält.

- 5 12. Kosmetische Formulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie weitere Verbindungen ausgewählt aus Flavonoiden und Coumaranonen enthält.
- 10 13. Kosmetische Formulierung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie 4,6,3',4'-Tetrahydroxybenzylcoumaranon-3 enthält.
- 15 14. Kosmetische Formulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass sie Ectoin enthält.
- 20 15. Kosmetische Formulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass sie 2-Hydroxy-5-methyl-laurophenonoxim enthält.
- 25 16. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I aus Anspruch 1 als UV-Filter, insbesondere in kosmetischen Formulierungen.
- 30 17. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I aus Anspruch 1 als Radikalfänger und/oder Antioxidans, insbesondere in kosmetischen Formulierungen.
- 35 18. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I aus Anspruch 1 gegen oxidativen Stress, insbesondere in kosmetischen Formulierungen.
19. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I aus Anspruch 1 zur Vermeidung der Hautalterung, insbesondere in kosmetischen Formulierungen.

- 5 20. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I aus Anspruch 1 als Wirkstoff mit anti-allergischer, anti-inflammatorischer, entzündungshemmender oder anti-irritativer Wirkung, insbesondere in kosmetischen Formulierungen.
- 10 21. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I aus Anspruch 1 zur Stabilisierung von UV-Filtern, insbesondere Dibenzoylmethan und Derivaten des Dibenzoylmethans, insbesondere in kosmetischen Formulierungen.
- 15 22. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 16 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel I Tilirosid ist.
- 20 23. Verwendung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass Tilirosid in der Form eines Pflanzenextrakts, eines aufgereinigten Pflanzenextrakts oder in Form der aus dem Pflanzenextrakt hergestellten Reinsubstanz vorliegt.
- 25 24. Verbindung der Formel I aus Anspruch 1 mit der Massgabe, dass an ein oder mehrere Hydroxygruppen der in den Substituenten Z_1 bis Z_{10} genannten Reste jeweils unabhängig voneinander Sulfat oder Phosphat gebunden ist, wenn Z_5 ein Mono- oder Oligoglykosidrest ist, an den jeweils über eine Gruppe -O- ein oder mehrere Reste gebunden sind, die
30 ausgewählt sind aus

5



worin X, X₁, X₂ und X₃ jeweils unabhängig voneinander die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

10

25. Tilirosid, dadurch gekennzeichnet, dass an eine oder an mehrere Hydroxygruppen Sulfat gebunden ist.

15

26. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens eine Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 24 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze enthält.

20

27. Nahrungsmittel, dadurch gekennzeichnet, dass es mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 24 angereichert worden ist.

25

28. Nahrungsergänzungsmittel, dadurch gekennzeichnet, dass es eine oder mehrere Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 24 enthält.

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/01200

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/48 A61K7/42 A23L1/30 C07H17/07

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A23L C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OKAMURA, HIDEO ET AL: "Antioxidative novel flavonoid glycoside of Eucalyptus" retrieved from STN Database accession no. 121:141654 XP002194814 abstract & JP 06 100584 A (JUMOKU CHUSHUTSU SEIBUN RYO, JAPAN) 12 April 1994 (1994-04-12) --- | 1-3,8, 17-19 |
| X | DE 199 22 287 A (COLETICA LYON) 25 November 1999 (1999-11-25) cited in the application Seite 4, Zeilen 43-46; Ansprüche 8, 10 --- | 1-8, 17-19 |
| | -/-- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 April 2002

Date of mailing of the international search report

02.07.2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fitz, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/01200

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | JUNGBLUT, T.P. ET AL.: "STRUCTURES OF UV-B INDUCED SUNSCREEN PIGMENTS OF THE SCOTS PINE (PINUS SYLVESTRIS L.)" ANGEW. CHEM. INT. ED. ENGL., vol. 34, no. 3, 1995, pages 312-314, XP001064556 das ganze Dokument; besonders Seite 312, Verbindungen 1,2 und Seite 313, Verbindungen 3,4; Seite 313, Spalte 1, letzter Absatz und Spalte 2, zweiter Absatz, letzte Zeile --- | 1-8, 16-19,21 |
| Y | US 5 034 213 A (ROSENBAUM GEORGES ET AL) 23 July 1991 (1991-07-23) Zusammenfassung; Spalte 3, Zeilen 12-25 --- | 1-8, 16-19,21 |
| A | EP 0 420 376 A (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB) 3 April 1991 (1991-04-03) abstract --- | 1,16-19, 21 |
| A | DE 196 31 222 A (BEIERSDORF AG) 12 February 1998 (1998-02-12) the whole document ----- | 1,16-19, 21 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP02/01200

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Supplemental Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-15, 24, 24 fully; 16-23 in part

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP02/01200

The International Searching Authority has found that this international application contains several (groups of) inventions as follows:

1. Claims: 1-15, 24, 25 fully; 16-23 in part

Cosmetic formulations containing one or more compounds of formula I according to a claim 1; utilization of said compounds in cosmetic formulations according to claims 16-23; compounds for formula I according to claim 24; tiliroside with bonded sulfate according to claim 25.

2. Claims: 26 fully; 16-23 in part

Utilization of compounds of formula I from claim 1 in pharmaceutical preparations according to claims 16-23; pharmaceutical preparations containing a compound of formula I according to claim 26.

3. Claims: 27, 28 fully; 16-23 in part

Utilization of compounds of formula I from claim 1 in food products and food supplements according to claims 16-23; food products and food supplements containing compounds of formula I according to claim 24.

4. Claims: 16-23 in part

Utilization of compounds of formula 1 from claim 1 according to claims 16-23 insofar as it does not involve any cosmetic formulations, pharmaceutical preparations or food products and food supplements.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/01200

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|---|--|
| JP 6100584 | A | 12-04-1994 | NONE | |
| DE 19922287 | A | 25-11-1999 | FR 2778663 A1 DE 19922287 A1 JP 2000026263 A US 6235294 B1 US 2001031735 A1 | 19-11-1999 25-11-1999 25-01-2000 22-05-2001 18-10-2001 |
| US 5034213 | A | 23-07-1991 | LU 86601 A1 BE 1000404 A3 BE 1000405 A3 CA 1298789 A1 CA 1294884 A1 CH 673945 A5 CH 673946 A5 DE 3731831 A1 DE 3731858 A1 FR 2604088 A1 FR 2604089 A1 GB 2195243 A ,B GB 2195244 A ,B IT 1211486 B IT 1211487 B JP 63146810 A JP 63165310 A US 4837006 A | 05-04-1988 22-11-1988 22-11-1988 14-04-1992 28-01-1992 30-04-1990 30-04-1990 31-03-1988 31-03-1988 25-03-1988 25-03-1988 07-04-1988 07-04-1988 03-11-1989 03-11-1989 18-06-1988 08-07-1988 06-06-1989 |
| EP 0420376 | A | 03-04-1991 | JP 3115292 A JP 3194145 B2 AT 135361 T CA 2011617 A1 DE 69025839 D1 DE 69025839 T2 EP 0420376 A2 KR 156539 B1 KR 173435 B1 US 5026833 A US 5171573 A | 16-05-1991 30-07-2001 15-03-1996 28-03-1991 18-04-1996 14-11-1996 03-04-1991 15-10-1998 01-10-1999 25-06-1991 15-12-1992 |
| DE 19631222 | A | 12-02-1998 | DE 19631222 A1 EP 0821946 A2 JP 10067634 A US 5849274 A | 12-02-1998 04-02-1998 10-03-1998 15-12-1998 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/01200

| | | |
|--|---|--|
| A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K7/48 A61K7/42 A23L1/30 C07H17/07 | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK | | |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K A23L C07H | | |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen | | |
| Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, CHEM ABS Data | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OKAMURA, HIDEO ET AL: "Antioxidative novel flavonoid glycoside of Eucalyptus" retrieved from STN Database accession no. 121:141654 XP002194814 Zusammenfassung & JP 06 100584 A (JUMOKU CHUSHUTSU SEIBUN RYO, JAPAN) 12. April 1994 (1994-04-12) | 1-3,8, 17-19 |
| X | DE 199 22 287 A (COLETICA LYON) 25. November 1999 (1999-11-25) in der Anmeldung erwähnt Seite 4, Zeilen 43-46; Ansprüche 8, 10 --- -/-- | 1-8, 17-19 |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie </div> </div> | | |
| <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div> | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 16. April 2002 | | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 02.07.2002 |
| Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 opo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Bevollmächtigter Bediensteter Fitz, W |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/01200

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|---|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| Y | JUNGBLUT, T.P. ET AL.: "STRUCTURES OF UV-B INDUCED SUNSCREEN PIGMENTS OF THE SCOTS PINE (PINUS SYLVESTRIS L.)" ANGEW. CHEM. INT. ED. ENGL., Bd. 34, Nr. 3, 1995, Seiten 312-314, XP001064556 das ganze Dokument; besonders Seite 312, Verbindungen 1,2 und Seite 313, Verbindungen 3,4; Seite 313, Spalte 1, letzter Absatz und Spalte 2, zweiter Absatz, letzte Zeile --- | 1-8, 16-19,21 |
| Y | US 5 034 213 A (ROSENBAUM GEORGES ET AL) 23. Juli 1991 (1991-07-23) Zusammenfassung; Spalte 3, Zeilen 12-25 --- | 1-8, 16-19,21 |
| A | EP 0 420 376 A (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB) 3. April 1991 (1991-04-03) Zusammenfassung --- | 1,16-19, 21 |
| A | DE 196 31 222 A (BEIERSDORF AG) 12. Februar 1998 (1998-02-12) das ganze Dokument ----- | 1,16-19, 21 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/01200

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1-15,24,25 vollständig; 16-23 teilweise

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-15,24,25 vollständig; 16-23 teilweise

Kosmetische Formulierung enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1; Verwendung dieser Verbindungen in kosmetischen Formulierungen gemäss Ansprüchen 16-23; Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 24; Tilirosid mit gebundenem Sulfat gemäss Anspruch 25.

2. Ansprüche: 26 vollständig; 16-23 teilweise

Verwendung von Verbindungen der Formel I aus Anspruch 1 in pharmazeutischen Zubereitungen gemäss Ansprüchen 16-23; Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 26.

3. Ansprüche: 27,28 vollständig; 16-23 teilweise

Verwendung von Verbindungen der Formel I aus Anspruch 1 in Nahrungsmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln gemäss Ansprüchen 16-23; Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel enthaltend Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 24.

4. Ansprüche: 16-23 teilweise

Verwendung von Verbindungen der Formel I aus Anspruch 1 gemäss Ansprüchen 16-23, insofern es keine kosmetische Formulierungen, pharmazeutische Zubereitungen oder Nahrungsmitteln und Nahrungsergänzungsmittel betrifft.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/01200

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| JP 6100584 A | 12-04-1994 | KEINE | |
| DE 19922287 A | 25-11-1999 | FR 2778663 A1 | 19-11-1999 |
| | | DE 19922287 A1 | 25-11-1999 |
| | | JP 2000026263 A | 25-01-2000 |
| | | US 6235294 B1 | 22-05-2001 |
| | | US 2001031735 A1 | 18-10-2001 |
| US 5034213 A | 23-07-1991 | LU 86601 A1 | 05-04-1988 |
| | | BE 1000404 A3 | 22-11-1988 |
| | | BE 1000405 A3 | 22-11-1988 |
| | | CA 1298789 A1 | 14-04-1992 |
| | | CA 1294884 A1 | 28-01-1992 |
| | | CH 673945 A5 | 30-04-1990 |
| | | CH 673946 A5 | 30-04-1990 |
| | | DE 3731831 A1 | 31-03-1988 |
| | | DE 3731858 A1 | 31-03-1988 |
| | | FR 2604088 A1 | 25-03-1988 |
| | | FR 2604089 A1 | 25-03-1988 |
| | | GB 2195243 A ,B | 07-04-1988 |
| | | GB 2195244 A ,B | 07-04-1988 |
| | | IT 1211486 B | 03-11-1989 |
| | | IT 1211487 B | 03-11-1989 |
| | | JP 63146810 A | 18-06-1988 |
| | | JP 63165310 A | 08-07-1988 |
| | | US 4837006 A | 06-06-1989 |
| EP 0420376 A | 03-04-1991 | JP 3115292 A | 16-05-1991 |
| | | JP 3194145 B2 | 30-07-2001 |
| | | AT 135361 T | 15-03-1996 |
| | | CA 2011617 A1 | 28-03-1991 |
| | | DE 69025839 D1 | 18-04-1996 |
| | | DE 69025839 T2 | 14-11-1996 |
| | | EP 0420376 A2 | 03-04-1991 |
| | | KR 156539 B1 | 15-10-1998 |
| | | KR 173435 B1 | 01-10-1999 |
| | | US 5026833 A | 25-06-1991 |
| | | US 5171573 A | 15-12-1992 |
| DE 19631222 A | 12-02-1998 | DE 19631222 A1 | 12-02-1998 |
| | | EP 0821946 A2 | 04-02-1998 |
| | | JP 10067634 A | 10-03-1998 |
| | | US 5849274 A | 15-12-1998 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)